

Aus der Abteilung Kardiologie
der
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
der
Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. C.A.Nienaber

Retrospektive Analyse der Prognose und Mortalität von MADIT II-
Patienten
nach ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und PCI.

Inauguraldissertation
zur
Einleitung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Paranski, Peter geb. 28.03.1972 in Himki
aus Potsdam

Rostock 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0110-2

Tag der Verteidigung: 29.10.2008

Dekan: Prof. Dr.med. E.C.Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C.A.Nienaber

2. Gutachter: PD Dr. med. T.Chatterjee

3. Gutachter: Prof. Dr. med. M.Zehender

Inhaltsverzeichnis

Seite

	Inhaltsverzeichnis	3
	Abkürzungen	6
1	Einleitung	9
1.1	Epidemiologie des akuten Myokardinfarktes	9
1.2	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes	9
1.3	Definition und Klassifikation des akuten Myokardinfarktes	10
1.4	Diagnostik des akuten Myokardinfarktes	11
1.4.1	Das Elektrokardiogramm bei STEMI	11
1.4.2	Labordiagnostik bei akutem Myokardinfarkt	12
1.5	Aktueller Stand bei der Therapie des Myokardinfarktes	13
1.5.1	Die Akuttherapie bei akutem Myokardinfarkt	13
1.5.1.1	Die Thrombolysetherapie bei akutem Myokardinfarkt	13
1.5.1.2	Die interventionelle Therapie bei akutem Myokardinfarkt	13
1.5.1.3	Die Akuttherapie des Myokardinfarktes bei kardiogenem Schock	14
1.5.2	Therapie in der Postinfarktphase	15
1.6	Prognose der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	15
1.7	Chronische Herzinsuffizienz	16
1.7.1	Definition der Herzinsuffizienz	16
1.7.2	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	16
1.7.3	Äthiologie und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz	16
1.7.4	NYHA-Klassifizierung	18
1.7.5	Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz	19
1.7.6	Therapie der Herzinsuffizienz	20
1.7.6.1	Kausale Therapie der Herzinsuffizienz	20
1.7.6.2	Nicht-medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz	21
1.7.6.3	Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz	21
1.7.6.4	Invasive Therapie bei Herzinsuffizienz	22
1.8	Plötzlicher Herztod (PHT)	23
1.8.1	Definition des plötzlichen Herztodes	23
1.8.2	Epidemiologie des plötzlichen Herztodes	23
1.8.3	Arrythmiemechanismen des plötzlichen Herztodes	23
1.8.4	Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod	24

1.8.5	Medikamentöse Therapie der ventrikulären Arrhythmien bei Post-Infarktpatienten	25
1.8.6	Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten durch ICD-Versorgung	27
1.8.6.1	Studien zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes	28
1.8.6.2	Studien zur Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes	32
1.8.7	Medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei ICD-Patienten	36
1.8.5	ACC-/AHA-/NASPE-Guidelines (2002) zur ICD-Implantation	36
1.9	Risikostratifizierung bei STEMI-Patienten: EPU und Holter-monitoring	39
2	Aufgabenstellung	41
3	Patienten und Methoden	43
3.1	Analyse der stationären Unterlagen	43
3.1.1	Analyse des posthospitalen Follow-up's	45
3.1.2	Statistische Analyse	46
3.2	Patientengruppen	46
4	Ergebnisse	48
4.1	Gesamtübersicht	48
4.1.1	Inzidenz des STEMI	48
4.1.2	Charakterisierung der Patientengruppen	48
4.1.2.1	Verteilung nach Geschlechtern	49
4.1.2.2	Das Alter der Patienten	50
4.1.2.3	Kardiale Dekompensation nach Killip-Klassifikation	50
4.2	Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten mit STEMI	51
4.3	Indikationen zur ICD-Therapie bei Patienten mit STEMI	53
4.4	EKG bei STEMI- Patienten	54
4.5	Gefäßerkrankungstypen	55
4.5.1	Infarkt-/ PTCA- Gefäß	58
4.6	Myokardinfarktgröße	60
4.7	Stationärer Verlauf bei STEMI-Patienten	61
4.8	Medikation bei KH-Entlassung bzw.-Verlegung	62
5	Posthospitaler Beobachtung von STEMI-Patienten	65
5.1	Follow-up bei STEMI-Patienten	65
5.1.1	LV-Pumpfunktion	66
5.1.2	Herzinsuffizienz (Einleitung in die NYHA-Stadien)	66

5.1.3	Re-Myokardinfarkt, VT und kardiale Dekompensation	68
5.1.4	Schlaganfälle und Blutungen	68
6	Mortalität bei STEMI-Patienten	70
6.1	Krankenhaus-Mortalität	70
6.2	Posthospitale Mortalität	72
7	Diskussion	75
7.1	Das Patientenkollektiv	75
7.2	Epidemiologische Daten	75
7.3	Medizinische Anamnese	76
7.4	EKG-Befunde	78
7.5	Myokardinfarktgröße	79
7.6	Akuttherapie bei STEMI-Patienten	80
7.7	Angiographische Befunde	82
7.8	LV-Pumpfunktion und NYHA-Stadium-Einleitung bei STEMI-Patienten im Vergleich zu den MADIT-II-Patienten	84
7.9	Patienten mit kardiogenem Schock	85
7.10	Patienten mit Re-Myokardinfarkt	86
7.11	Patienten mit VHF und VT	86
7.12	Patienten mit Schlaganfällen und Blutungen	87
7.13	Medikamentöse Therapie nach akutem Myokardinfarkt	88
7.13.1	Medikation bei Patienten mit STEMI aus unserem Kollektiv bei KH-Entlassung im Vergleich zur MADIT-Studie-Population	91
7.14	Prognose für Patienten mit Z.n. STEMI	92
7.14.1	Mortalität bei STEMI- Patienten	92
7.14.2	Mortalität bei STEMI-Patienten aus unserem Kollektiv im Vergleich zur MADIT-II-Studie-Population	95
8	Zusammenfassung	97
9	Schrifttum	100
	Eidesstattliche Erklärung	124
	Lebenslauf	125
	Danksagung	127
	Thesen zur Dissertation	129

Abkürzungen

In der Arbeit wurden sich die Begriffe wie folgt abgekürzt.

1-, 2-, 3-GE	Koronare Ein-, Zwei-, Dreigeßäßerkrankung
Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ADP	Adenosin Diphosphat
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASS	Azetylsalizylsäure
bzw.	beziehungsweise
ß-Blocker	Betarezeptorenblocker
ca.	circa
Ca	Kalzium
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CK	Creatininphosphokinase
CK-MB	Creatininphosphokinase-muscle brain type
CSE	<u>C</u> holesterin- <u>S</u> ynthese- <u>E</u> nzym-Hemmer
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	Et alia (lateinisch –und auf andere Weise)
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Behörde)
GP	Glykoprotein
GE	Gefäßerkrankung
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
HRV	Herz-Raten-Variabilität
HS	Hauptstamm (als Koronararterie)
HST	Hauptstammstenose

HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kum.	Kumulativ
LCA	Left coronary artery (Linke Koronararterie)
LV	Linker Ventrikel
LMWH	Low molecular weight Heparine (Niedermolekulares Heparin)
LSB	Linksschenkelblock
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minuten
Mind.	Mindestens
Mittl.	mittlere
ms	Millisekunden
NASPE	North American Society for Pacing and Electrophysiology
NO	Nitrogenoxid
NQWMI	„Non-Q-wave“-Myokardinfarkt
n.s	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PHT	plötzlicher Herztod
QWMI	„Q-wave“-Myokardinfarkt
RCA	Right coronary artery (Rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RSB	Rechtsschenkelblock
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
Std.	Stunde
susVT	sustained ventricular tachycardy
Tab.	Tabelle
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction (Flußrate im Infarktgefäß)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNT	Troponin T

u.a	unter anderem
v.a	vor allem
vs.	versus
VF	ventrikuläres Flimmern
VHF	Vorhofflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organisation
WPW	Wolf-Parkinson-Syndrom
z.B	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des akuten Myokardinfarktes

Der akute Herzinfarkt ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt bzw. in Deutschland (57, 83, 192, 193, 194, 195, 196).

H-R. Arntz et al. berichten dass in der Bundesrepublik Deutschland etwa 300 000 Menschen pro Jahr einen akuten Myokardinfarkt erleiden (56). Laut Augsburger Herzinfarktregister erlitten in Deutschland im Jahr 2001 152.000 Männer und 124.000 Frauen einen akuten Myokardinfarkt, von denen 103.000 (68%) Männer und 36.000 (29%) Frauen jünger als 75 Jahre waren (128). Mehr als ein Drittel der betroffenen Patienten verstarb (10% aller Todesfälle) (24, 64, 79). Lange et Szucs berichten, dass die chronische ischämische Herzkrankheit (11,2%), der akute Myokardinfarkt (7,9%), die Herzinsuffizienz (6,8%) und der Schlaganfall (4,9%) die häufigsten Todesursachen in Deutschland sind (67). Durch die Einführung einer neuen Definition des Myokardinfarktes ist eine Erhöhung dieser Diagnose und eine Mortalitätserhöhung von ca. 30% zu erwarten (39).

1.2 Pathophysiologie des Myokardinfarktes

Der Begriff „Myokardinfarkt“ umschreibt die myokardiale Nekrose in Folge einer prolongierten Ischämie (115). Die Ursache des Herzinfarktes in der überwiegenden Anzahl der Patienten, bzw. in mehr als 80%-90% der Fälle, ist ein akuter thrombotischer Verschluss eines Herzkranzgefäßes durch Ruptur einer atheromatösen Plaque bei vorbestehender stenosierender Atheromatose (35, 36, 57, 62, 76, 77, 90, 99, 100). Die erste irreversible Myokardzellnekrose nach dem Gefäßverschluss setzt nach ca. 20-30 min ein. Ohne Kollateralisation werden alle Myokardschichten von subendokardial bis subepikardial innerhalb weiterer 4-5 Stunden durch Ausbreitung der Infarktzone nekrotisch. Während 24-48 Stunden nach Infarktgefäßokklusion setzt die Koagulationsnekrose ein (24, 42, 75).

1.3 Definition und Klassifikation des akuten Myokardinfarktes

Nach der klassischen WHO-Definition besteht ein Myokardinfarkt beim Auftreten von mind. 2 von 3 Kriterien: typische Angina-Beschwerden, Anstieg der kardialen Enzyme -CK und CK-MB bzw. Biomarker TNT, typische EKG-Veränderungen. Die Entwicklung von neuen Verfahren zur Hervorhebung neuer Biomarker und deren Interpretation hat zu einer neuen Definition des akuten Koronarsyndroms geführt. Jede Troponin-Erhöhung als Zeichen einer Myokardnekrose assoziiert mit mind. einem der folgenden Kriterien: ischämische Symptome (Angina pectoris in Ruhe), Nachweis einer pathologischen Q-Zacke, ST-Strecken-Elevation (STEMI) oder ST-Senkung im EKG (NSTEMI), Koronarintervention (24, 25, 28, 31,127). Die Diagnose eines ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) basiert auf dem Nachweis einer ST-Strecken-Elevation oder der Bildung eines neuen LSB und einem positiven TNT-Wert (28).

Die klinische Klassifikation des akuten Koronarsyndroms hinsichtlich der EKG-Veränderungen wird in *Abb.1* dargestellt.

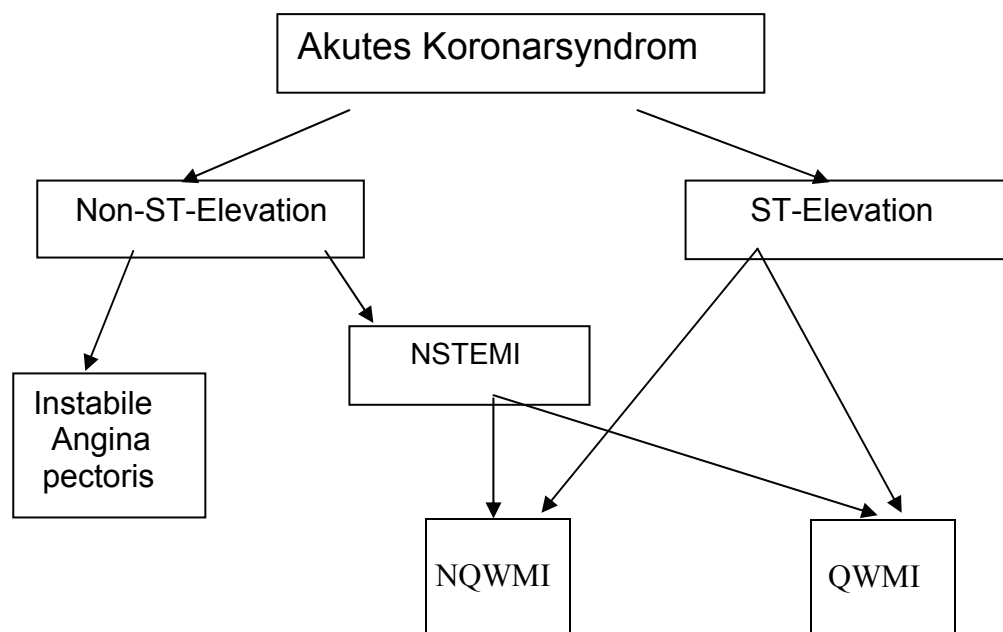


Abb 1: Die klinische Klassifikation des akuten Koronarsyndromes (28).

1.4 Diagnostik des akuten Myokardinfarktes

Die Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms bzw. akuten Myokardinfarktes beruht auf Anamnese, Schmerzsymptomatik, EKG und Enzymdiagnostik (78).

1.4.1 Elektrokardiogramm bei STEMI

Das EKG lässt die Diagnose AMI einfach und schnell stellen. Die typischen Zeichen für einen akuten Myokardinfarkt sind bereits innerhalb von 30 Minuten nach Symptombeginn sichtbar (12).

Das EKG bei Krankenhausaufnahme zeigt bei ca. 70% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom infarkttypische Veränderungen, bei 10% Patienten sind die EKG-Veränderungen atypisch und in 10% der Fälle weist das EKG keine Veränderungen auf (42).

Anhand eines EKG's können die Patienten mit STEMI (**ST**-segment **elevation myocardial infarction**) und NSTEMI (**Non-**ST**-segment **elevation myocardial infarction****) unterschieden werden. Als STEMI wird eine ST-Streckenhebung am J-Punkt in mind. zwei benachbarten Ableitungen $\geq 0,2$ mV in den Ableitungen V_1 , V_2 oder V_3 und $\geq 0,1$ mV in anderen Ableitungen (aVL , I, aVR , II, aVF , III) definiert (24, 25, 28). Elektrokardiographisch kann das Ausmaß und die Lokalisation des Infarktes eruiert werden. Außerdem macht das EKG das Monitoring von Herzrhythmusstörungen, z.B lebensbedrohliche VT's, möglich (31, 46, 78, 81, 101). In den Angaben der Literatur ist jede ST-Elevation mind. $\geq 0,1$ mV ein Zeichen für eine Koronarokklusion und somit der Anlass zur sofortigen Reperfusionstherapie: Fibrinolyse oder Angioplastie (144). Auch das Bild eines Linksschenkelblocks im EKG (0,5% der Infarkte) steht im Zusammenhang mit infarkttypischer Symptomatik (24, 42).

1.4.2 Labordiagnostik

Beim akuten Myokardinfarkt sind die Troponine als biochemische Serum-Marker etabliert (54). Eine erhöhte Konzentration des Troponins kann in drei bis vier Stunden nach Symptombeginn registriert werden, die Spezifität beträgt 95% bis 99% (20, 24, 53) und die Sensitivität 100% (52). Das Ausmaß des Anstiegs des Troponins hat eine prognostische Bedeutung. Erhöhte Troponin-Werte zum KH-Aufnahme-Zeitpunkt gehen mit einer signifikant höheren 30-Tage-Mortalität einher (42, 50, 75). Die Bestimmung von Creatininphosphokinase (CK) und von herzmuskelspezifischen Isoenzym CK-MB ist bei kardialen Notfällen dem klinischen Standard entsprechend (Sensitivität 98% und Spezifität 92%). Bei relativer Sensitivität von ca. 99% besteht bei der CK jedoch eine mangelnde Spezifität von 75% (24, 52, 75, 101, 129). Die Höhe der maximal erreichten CK lässt die Infarktgröße annehmen (143).

1.5 Aktueller Stand bei der Therapie des Myokardinfarktes

Das typische klinische Bild eines akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung bzw. neu aufgetretenem Linksschenkelblock ist eine Indikation zur frühen pharmakologischen oder mechanischen Reperfusion (115). Ziel der Therapie ist die schnellstmögliche, komplette und dauerhafte Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes (13, 91).

Die Kombination einer frühzeitigen Infarktgefäßreperfusion mit einer optimalen adjuvanten Therapie, bestehend aus ASS, β -Blocker und ACE-Hemmer, sowie einem Statin, ist mit einer intrahospitalen Mortalitätssenkung assoziiert (59, 87). Es ist nachgewiesen, dass eine thrombolytische Therapie, Aspirin und β -Blocker zur Mortalitätsreduktion führen (16, 84). Zum Einsatz von Ca-Antagonisten besteht eine Klasse IIa-Indikation, auch bei β -Blocker-Kontraindikation sind Ca-Antagonisten zur AMI-Therapie bei anhaltender Ischämie oder Tachyarrhythmie zugelassen (144).

1.5.1 Die Akuttherapie bei akutem Myokardinfarkt

1.5.1.1 Die Thrombolysetherapie des akuten Myokardinfarktes

Aufgrund der geringen Ischämietoleranz des Myokards ist die Zeit vom Symptombeginn bis zur Infarktgefäß-Eröffnung die entscheidende Determinante für den Erfolg der Reperfusion bei akutem Myokardinfarkt. Eine Lysetherapie kann schon in prähospitaler Phase eingeleitet werden, und führt zu einer signifikanten Reduktion von Mortalität und frühzeitiger Wiedereröffnung des Infarktgefäßes. Eine Wiedereröffnung des Infarktgefäßes mittels Lyse wird in 55-80% und ein TIMI III-Fluss in 55% der Fälle erreicht. Der frühe Zeitpunkt des Beginns mit der Lysetherapie ist entscheidend. Schon in der GISSI-Studie wurde gezeigt, dass die Rate der 21-Tage-Mortalität bei Symptom-Thrombolyse-Zeit von 90 min 47% betrug, bei Beginn der Lysetherapie in 3 Std. 23% und in 3-6 Std. nur noch 13%. In der GUSTO-Studie betrug die 30-Tage- Gesamtmortalität nur 4,3%, wenn die Thrombolyse innerhalb von 2 Std. durchgeführt wurde, und schon 8,9% im Zeitfenster von 4-6 Std. (75, 114, 134).

1.5.1.2 Die interventionelle Therapie bei akutem Myokardinfarkt

Der positive Effekt von Lyse wurde in mehreren Studien nachgewiesen (147). Jedoch ist die Effizienz der Reperfusionstherapie durch Thrombolyse ausgeprägt zeitabhängig und bereits 6 Std. nach Symptombeginn ist eine Lysetherapie wenig effektiv. Die Re-Okklusionsrate nach Lyse liegt bei 25% (vs. 4% bei PTCA), Blutungskomplikationen bei 9% vs. 15%. Eine Metaanalyse ergab eine Reduktion der Myokardinfarktsterblichkeit um 25%, der Reinfarkthäufigkeit um mehr als 50% bei gleichzeitiger Senkung des Schlaganfallrisikos um 50% (169). Bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit STEMI wurden nach PTCA niedrigere Mortalitäts- und Reinfarktraten vs. thrombolytische Therapie nachgewiesen (27). Die beste pharmakologische Reperfusion erreicht heute eine Eröffnungsrate des Infarktgefäßes von etwa 70% vs. 90-95% bei interventionellen Verfahren (98). Außerdem sind die relativen und absoluten Kontraindikationen zur Lysetherapie zahlreich und begegnen bei ca. 10%

der Patienten (81,114). Dagegen gibt es nach bisherigen Erfahrungen bei der interventionellen Therapie offenbar keine Kontraindikationen und die PTCA kann bei praktisch jedem Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt werden (21, 114). Waldecker et al. berichtet dass eine interventionelle Revaskularisation bei einem unselektionierten Patientengut bei 90-95% indiziert und möglich ist (61). Zudem lässt sich der Primärerfolg der PTCA unverzüglich und zuverlässig anhand der Koronarangiographie beurteilen, während bisher kein sicheres Kriterium verfügbar ist den Erfolg der Lysetherapie zuverlässig einzuschätzen (114). Im Grunde genommen wurde die direkte Revaskularisation mittels akuter perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA), mit nachfolgender Einführung von Stents zu Beginn der 90er Jahre bei limitiertem Erfolg und vielen Kontraindikationen, der Lysetherapie gegenübergestellt (62, 89). Zur Zeit ist die primäre PCI als Alternative zur Thrombolyse eine etablierte Methode bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit ST-Segment-Elevation bzw. neu aufgetretenem LSB und als Notfalleingriff bei einer Hauptstammstenose indiziert (55, 88), und wird in den aktuellen Leitlinien als Therapie der Wahl empfohlen (152).

Der Einsatz von GP IIb/IIIa-Inhibitoren ist als adjuvante Therapie zu einer früh-invasiven Strategie oder als stabilisierende Therapie zur Überbrückung der Zeit bis zur invasiven Lösung zu empfehlen (115).

Bei ineffektiver Lyse mit persistierender Symptomatik und Ischämiezeichen besteht nach den deutschen Richtlinien die Indikation zur Rescue PTCA (107).

1.5.1.3 Die Akuttherapie des Myokardinfarktes bei kardiogenem Schock

Der kardiogene Schock beim akuten Infarkt verzeichnet eine hohe Mortalitätsrate (10). In der Literatur wird von einer Mortalitätsrate bei kardiogenem Schock von 70-100% berichtet, die durch die Durchführung einer Akut-PTCA auf 42-53% reduziert werden konnte (2, 7, 11, 68, 115). Die schnelle Revaskularisation mittels Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock verbessert nicht nur die Überlebensprognose, sondern beeinflusst auch den Langzeitverlauf günstig. Deswegen ist die primäre PTCA die Behandlungsmethode der Wahl bei akutem MI mit kardiogenem Schock (9, 19, 66,117). Nach ACC/AHA-Richtlinien

besteht bei kardiogenem Schock und einem Zeitfenster von <36 Stunden nach Symptombeginn eine Klasse-I-Indikation zur revaskularisierenden Therapie (129).

1.5.2 Therapie in der Postinfarktphase

Der asymptomatische Status mit Verhinderung von Auftreten von intermittierenden ischämischen Phasen ist das Ziel bei der Weiterbehandlung in der postakuten Phase (163). Etablierte Therapeutika zur Sekundärprävention nach STEMI mit der Empfehlungsklasse I und Evidenzgrad A sind vier Substanzklassen: ASS, β -Blocker, ACE-Hemmer und Statine (146).

1.6 Prognose der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

In der Literatur werden die Stentimplantation eines Bypassgefäßes, Implantation mehrerer Stents, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, koronare Mehrgefäßerkrankung, Diabetes mellitus und Hauptstammerkrankung als unabhängige Prädiktoren für einen ungünstigen Langzeitverlauf und erhöhte Mortalität definiert (26, 29, 77, 109).

Mittels frühzeitiger und vollständiger Wiederherstellung der Reperfusion (Lyse oder PTCA) konnte die Sterblichkeit bei Patienten mit STEMI drastisch reduziert werden (5, 15, 57, 60, 43). Rouleau et al. zeigen dass die 1-Jahres-Mortalität bei Überlebenden der Hospitalphase 3,9% bis 15,5% betrug, abhängig vom Alter der Patienten, und besonders hoch war die Mortalitätsrate bei Patienten mit Diabetes mellitus (10,8%), Myokardinfarkt oder Bypass-OP in Anamnese (10,3% und 13%) und bei Patienten mit HI mit Killip Klasse III-IV (18%) (149). Volpi et al. determinierten eine schlechte linksventrikuläre Funktion als prognostisch ungünstigen Faktor; die 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit LV-EF>60% lag bei 1,1% und bei den Patienten mit LV-EF <30% bei 15,2% (119). Die Re-Infarkt-Rate für Überlebende in der Hospitalphase korreliert mit dem Alter: bei Patienten <75 Jahre: 5,7%, bei Patienten >75 Jahre: 11,2% (149).

1.7 Chronische Herzinsuffizienz

1.7.1 Definition

Als Herzinsuffizienz wird definiert die Unfähigkeit des Herzens ein dem peripheren Bedarf entsprechendem HZV bei normalen Füllungsdrucken zu fördern. Die kardiale Funktionsstörung ist die Ursache für die typischen Symptome: Dyspnoe, Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit (219).

1.7.2 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Weltweit wurde die Anzahl von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHI) auf etwa 15 Millionen geschätzt, was in der Gesamtpopulation der westlichen Länder ca. 1-4/1000 Neuerkrankungen pro Jahr bedeutet. In Deutschland wird mit ca. 80000 Neuerkrankungen pro Jahr gerechnet (220, 221, 222). Hochrechnungen der AHA zufolge ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl der CHI-Patienten von heute auf 4,9 Millionen und bis 2037 auf 10 Millionen verdoppeln wird (112). Die Prävalenz der CHI ist deutlich altersabhängig. Im Alter von 45-55 Jahren leiden weniger als 1%, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2-5% und bei über 80-Jährigen fast 10% der Bevölkerung unter der CHI, wobei die Männer mit einer Geschlechtsrelation 1,5:1 häufiger betroffen sind (223, 224, 225, 226).

1.7.3 Ätiologie und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz kann durch perikardiale, myokardiale und endokardiale Störungen oder Veränderungen verursacht werden. Bei 80-90% herzinsuffizienter Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, in etwa 60% auf einer systolischen Dysfunktion mit einer EF unter 40% (227, 228, 229). Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54-70%), die bei 35-52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist. Eine isolierte arterielle Hypertonie wird

bei 9-20% als Herzinsuffizienzursache angenommen, eine idiopathische Kardiomyopathie bei 18-28% (222, 261). Seltener Ursachen sind Herzvitien, alkoholische Kardiomyopathien, Myokarditiden, Endokarditiden, Perikarderkrankungen, Herzrhythmusstörungen und pulmonale Hypertonie (223, 230, 231, 232, 233, 234).

Nach einer primären myokardialen Schädigung, wie Druck- oder Volumenüberlastung sowie Gewebsverlust, kommt es kompensatorisch zu einer ventrikulären Dilatation und einem ventrikulären Remodeling mit Myozytenhypertrophie (235). Die ventrikuläre Dilatation führt über eine gestörte Gen-Expression und dehnungsinduzierte programmierte Apoptose zu einer Remodelierung, Fibrosierung, Kollagenbildung, Proteinase-Aktivierung, Down-Regulation der Beta-adrenerger Signaltransmission und Störung der Ca-abhängigen Aktivierungsmechanismen zur weiteren Dilatation und somit zu einer progredienten Myokardschädigung (226). Zur Kompensation der reduzierten kardialen Pumpleistung und als Folge der Minderperfusion lebenswichtiger Organe entsteht zudem systemisch eine neuroendokrine Aktivierung: Aktivierung des adrenergen Nervensystems und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, erhöhte Freisetzung von NO, Endothelin, ANP und TNF-alpha, Vasopressin und Cytokinen und erhöhter Plasmaendothelinspiegel (236, 237, 238, 239, 240). Aus der neuroendokrinen Aktivierung resultieren periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention, Arrhythmieneigung und Katecholaminrefraktärität des Herzens, sowie klinisch eine Zunahme der Symptomatik des Patienten (241). Darüber hinaus begünstigen Angiotensin II und eine Adrenozeptorenstimulation weiterhin den Zelltod durch Apoptose und Nekrose (242, 243). Die chronische Herzinsuffizienz stellt somit einen dynamischen Prozeß dar, bei dem Kompensationsmechanismen in einem Circulus vitiosus zu einer weiteren kardialen Funktionsverschlechterung und damit zur Progression der Erkrankung beitragen. Prinzipiell unterscheidet man Herzinsuffizienz nach systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz. Die erstere entsteht durch erhöhten Füllungsdruck bei normaler Kontraktilität des Herzmuskels infolge hypertensiver Herzkrankheit, hypertropher oder restriktiver Kardiomyopathie, Perikarditis konstriktiva und KHK. Es besteht eine Verminderung der Compliance infolge von Fibrose, Texturstörung, Hypertrophie und/oder gestörter Relaxation durch den gestörten intrazellulären Ca-Fluss. Für die systolische Dysfunktion ist eine

verminderte Kontraktilität des Myokards charakteristisch, meist mit einer Dilatation des linken Ventrikels aufgrund der erhöhten Vor- und/oder Nachlast einhergehend (244).

1.7.4 NYHA-Klassifizierung

International erfolgt die Einteilung des Grades der Herzinsuffizienz nach der revidierten New York Heart Association (NYHA) -Klassifikation in 4 Stadien (63).

NYHA-Stadium	Funktionelle Klassifizierung
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation; alltägliche körperliche Belastungen verursachen keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot bzw. Angina pectoris;
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; keine Beschwerden in Ruhe, alltägliche körperliche Belastungen verursachen Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot bzw. Angina pectoris;
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit; keine Beschwerden in Ruhe, aber geringe körperliche Belastungen verursachen Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot bzw. Angina pectoris;
IV	Herzerkrankung mit Einschränkung bei allen körperlichen Aktivitäten, Beschwerden in Ruhe, ggf. oft Bettlägrigkeit;

1.7.5 Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die Letalität nimmt deutlich mit dem Schweregrad der kardialen Dysfunktion zu und wird zudem von der Therapie beeinflusst (245). Die SOLVD und V-HeFT-II Studien

zeigen eine 1-Jahresletalität von 9-12% bei Patienten im NYHA-Stadium II-III unter ACE-Hemmer-Medikation (246, 247), und die Ergebnisse der CONSENSUS-Studie eine 1-Jahresmortalität von 52% bei Patienten im NYHA-Stadium IV ohne ACE-Hemmer-Therapie (248). Die Sterblichkeit ist bei Männern ca. 25% höher als bei Frauen (221, 223, 224), obwohl einige Studien eine Prävalenz der CHI ab einem Alter von etwa 75 Jahren bei Frauen zeigen (252). Das Risiko eine CHI zu entwickeln steigt deutlich mit dem Alter bei beiden Geschlechtern. Bei Vorliegen einer Hypertonie ist das Risiko für eine CHI im Vergleich zu Normotonikern verdoppelt. Bei Personen, die keinen vorgehenden Herzinfarkt hatten, trat eine CHI nur in einem von neun Fällen im Verlaufe des Lebens auf (253). Laut der Framingham-Studie liegt die prädikative Bedeutung der Hypertonie bei 59% der Männer und bei 39% der Frauen, von MI bei 34% und bei 13%, und von Diabetes bei 6% und 12%. Herzklappenfehler waren für das Entstehen eines CHI in ca. 10% der Fälle verantwortlich. Adipositas, einhergehend mit einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$, im Vergleich zu Normalgewichtigen war mit einem relativem Risiko mit Faktor 1,9 bei Männern und mit Faktor 2,1 bei Frauen verbunden (224, 253, 254). Die Angaben von Inzidenz, Altersverteilung und Mortalität weisen erhebliche Schwankungen innerhalb der verschiedenen CHI-Studien auf (230). Ebenfalls wird über verschiedene Prävalenzen bei Patienten mit systolischer (252, 256, 257) und diastolischer Dysfunktion (250, 258, 259) berichtet. In zwei ähnelnden Studien wurde der hypertoniebezogene Anteil mit etwa 4% vs. 15% angegeben, der KHK-Anteil hingegen mit 52% vs. 36% (230, 255). Bei erstmalig aufgetretener kongestiver Herzinsuffizienz betrug die Mortalität unter Medikation im ersten Jahr 22,9% (249). Einige Autoren geben die mittlere Überlebenszeit nach KH-Aufnahme mit nur 1,4 Jahren an (251). Die Prognose bzw. Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten ist vom NYHA-Stadium abhängig. Das NYHA-Stadium korreliert auch mit dem PHT. Tabelle 1 zeigt die Prognose bei CHI und den Anteil des PHT abhängig von NYHA-Klasse (110).

Tabelle 1: Prognose bei CHI und Anteil des PHT abhängig von NYHA-Klasse:

NYHA- Klasse	Jährliche Mortalität	davon plötzlicher Herztod
II	5-15%	50-80%
III	20-50%	30-50%
IV	30-70%	5-30%

Die Olmsted-County-Studie hat unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und LV- EF eine Erhöhung des Sterberisikos um das 8-fache bei einer milden diastolischen Dysfunktion und um das 10-fache bei einer schweren diastolischen Dysfunktion nachgewiesen (258). In der Framingham-Studie wurde die Prognose bei asymptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion untersucht. Personen mit einer EF von 40-50% wiesen ein Sterberisiko mit Faktor 1,9 auf, Patienten mit einer EF von <40% besaßen ein relatives Risiko mit Faktor 3,1 und Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz eines mit Faktor 5,9 (260).

In der Rotterdam-Studie (gepoolte Daten von Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer CHI) betrug die Gesamtmortalität nach einem Jahr 11%, nach zwei Jahren 21% und nach fünf Jahren 41% (252).

Die Hillingdon-Studie (gepoolte Daten von Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer CHI) berichtet über Sterberaten von 38% nach einem Jahr und von 47% nach 2 Jahren (230, 255).

1.7.6 Therapie der Herzinsuffizienz

1.7.6.1 Kausale Therapie der Herzinsuffizienz

Als primäres Ziel muss die Prävention der Herzinsuffizienz gesehen werden. Bei bereits bestehender CHI ist der erste Ansatz bei der Behandlung der Versuch der kausalen Therapie, also eine zugrunde liegende Ursache zu beseitigen. Da heute die KHK als Hauptursache für Herzinsuffizienzentwicklung gilt, sind alle Maßnahmen, die der Behandlung von Myokardischämien dienen, kausale Therapieansätze. Hierzu zählen Reduktion von Risikofaktoren, Koronartherapeutika, Thrombolyse, PTCA bei

akutem MI und ACVB-Versorgung, die Behandlung der Hypertonie, operative Korrektur von Herzklappenfehlern, Alkoholkarenz usw.

1.7.6.2 Nicht- medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz

Die nicht-medikamentöse Therapie der CHI soll zu einer mechanischen Entlastung des Herzen führen, wobei die Pumpfunktion verbessert werden soll, und somit das Remodeling beeinflusst werden kann. Hierzu gehören die Gewichtskontrolle, Restriktion der Salz- und Wasserzufuhr, begrenzter Alkoholkonsum, regelmäßige körperliche Bewegung bei stabiler CHI und Bettruhe bei dekompensierter Herzinsuffizienz, Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. die reguläre Kontrolle von Cholesterinwerten unter Einhaltung von Diät.

1.7.6.3 Medikamentöse Therapie bei Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz basiert auf 4 wichtigen Medikamentengruppen: ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Betablocker, Diuretika/ Aldosteronantagonisten, Digitalis.

Alle Patienten mit einer Einschränkung der systolischen Funktion sollten als Basistherapie einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonisten erhalten, unabhängig davon, ob sie symptomatisch oder asymptomatisch sind. Dieses gilt für jede NYHA-Klasse. In mehreren Studien wurden Mortalitätsreduktion und Reduktion der dekompensierten Herzinsuffizienz unter Therapie mit ACE-Hemmern nachgewiesen (37,263). Die ACE-Hemmer verbessern auch die Prognose von Patienten mit KHK und Z.n. AMI, wobei je größer die Infarktzone ist, desto effektiver der Einfluss auf die Entwicklung der CHI. In der Akutphase des MI profitieren sogar Patienten mit instabilen Kreislaufverhältnissen und bei einer LV-EF <40% von der ACE-Hemmer-Gabe (32). Die vergleichbare Wirkung bei Patienten im NYHA-Stadium II-IV wurde auch für AT1-Antagonisten, v.a. für Candesartan, belegt und stellt somit eine gute Alternative zu ACE-Hemmern dar (40, 266). Bei symptomatischen Patienten ist zusätzlich einer der drei für die CHI-Therapie zugelassenen Betarezeptorenblocker indiziert: Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol. Außerdem erhalten alle

herzinsuffizienten Patienten mit KHK bei fehlenden Kontraindikationen, insbesondere nach MI, einen Betarezeptorenblocker. Die Vorteile der Therapie mit Betablockern wurden für jede NYHA-Klasse nachgewiesen. Die großangelegten CIBIS-II- und MERIT-HF-Studien zeigen eine Reduktion des PHT um ca. 41-44% und eine Reduktion der Mortalität auf Grund des Pumpversagens um 36-49% (41,44). Diuretika sollten bei Flüssigkeitsretention gegeben werden. Eine Kombination mit niedrigen Dosen von Spironolacton ist bei schwerer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und IV angezeigt. Die erste multizentrische Studie (RALES-Studie) zeigt eine 30%-ige Mortalitätsreduktion unter der Therapie mit Spironolacton, u.a. aufgrund der Reduktion des PHT (264). Die EPHEsus-Studie zeigt diese positive Wirkung von Diuretika auf Patienten mit CHI nach akutem MI (265). Eine positive Wirkung auf die Entwicklung der CHI wurde für Furosemid und insbesondere für Torasemid (mit weniger Nebenwirkungen) nachgewiesen (267). Diuretika, mit Ausnahme von Aldosteronantagonisten, und Digitalis verbessern die Prognose der Patienten mit CHI nicht und sind letztendlich nur die symptomatische Therapie.

Die Therapie mit Kalziumantagonisten wird, mit Ausnahme von Amlodipin, wegen fehlender Verbesserung von Lebensqualität und sogar Erhöhung der Letalität nicht empfohlen (268).

Eine Antikoagulation ist nur bei Patienten mit VHF und mit höherem Risiko für Thrombosen und Embolien empfohlen (63,170). Insgesamt weisen ca. 2-3% der Patienten mit CHI ein Thromboserisiko auf (112).

1.7.6.4 Invasive Therapie bei chronischen Herzinsuffizienz

Die klassischen operativen Verfahren wie Revaskularisation, Klappenrekonstruktionen/-ersatz, linksventrikuläre Rekonstruktionsverfahren und kardiale Assist-Systeme, können heute erfolgreich bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eingesetzt werden. In einigen Fällen ist auch die kausale Therapie mit ACVB-Versorgung bei KHK und Schrittmacherimplantation bei symptomatischer Bradykardie bzw. höhergradiger AV-Blockierung indiziert. Die orthotopie Herztransplantation stellt nach wie vor das beste Verfahren zur Behandlung im Endstadium der CHI dar. Die 5-Jahre-Überlebensrate nach Herztransplantation liegt bei etwa 70-80% (262).

1.8 Plötzlicher Herztod (PHT)

1.8.1 Definition des plötzlichen Herztodes

Der plötzliche Herztod (PHT) ist definiert als plötzlicher, unerwarteter, natürlicher kardialer Tod innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn (103,111,112,113).

1.8.2 Epidemiologie des plötzlichen Herztodes

Der plötzliche Herztod zählt zu den häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern. In der Bundesrepublik Deutschland versterben jährlich 100.000 und in den USA über 300.000 Menschen an plötzlichem Herztod (176). Mit der Sterberate durch KHK von ca. 390.000 Menschen pro Jahr in Deutschland sind ca. 40% in dieser Gruppe Todesfälle infolge eines PHT. Nach Angaben von Center for Disease Control ist der plötzliche Herztod für 63,7% aller kardialen Todesfälle in den USA verantwortlich (102). Die Inzidenz des PHT in Europa beträgt 0,36-1,28 (im Mittel 0,1%) auf 1000 Einwohner pro Jahr, wobei bei Männern der Altersgruppe >60 Lebensjahre die Sterberate bei 8 auf 1000 Einwohnern fällt (112, 150). Epidemiologisch betrachtet ist der PHT eine Rarität bis zum 35. Lebensjahr mit einer Inzidenz von etwa 0,001%, als Ursache stehen mehr genetische Erkrankungen im Vordergrund (HCM, Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom). Bei Erwachsenen >35 Jahre steigt die Inzidenz auf bis zu 0,2% pro Jahr an, und das Spektrum zugrunde liegender Erkrankungen wandert zugunsten der KHK.

1.8.3 Arrhythmiemechanismen des plötzlichen Herztodes

Die KHK mit all ihren Komplikationen, wie z.B. Myokardinfarkt, ischämischer Kardiomyopathie und Bildung myokardialer Narben, die das arrhythmogene Substrat für die Reentry-Tachykardien darstellen, ist die häufigste Ursache für lebensbedrohliche Arrhythmien (167, 176). Die häufigsten Ursachen für PHT sind VT's, die sich letztlich in Kammerflimmern und dann in Asystolie entwickeln. Man

schätzt die Zahl der VT's, die für einen PHT verantwortlich sind, mit ca. 75% und Bradykardien mit ca. 25%. Der größte Anteil an Patienten mit PHT hatten KHK (ca. 80%) und der übrige Anteil (ca. 20%) organische kardiovaskuläre Erkrankungen: HCM, DCM, QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, WPW-Syndrom usw. (102). Bei Patienten ohne organischer kardiovaskulärer Grunderkrankung sind vor allem polymorphe, ventrikuläre Tachykardien und Kammertachykardien vom Typ Torsade de pointes von Bedeutung. Polymorphe Tachykardien können im Zusammenhang mit dem Brugada-Syndrom auftreten, Torsaden bei den unterschiedlichen angeborenen und erworbenen Formen der QT-Syndrome. Ein VHF mit schnellen Ventrikelfrequenzen und VT's können elektrische Anomalien des Herzens wie z.B. das WPW-Syndrom hervorrufen (156).

1.8.4 Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod

Der Hauptrisikofaktor um plötzlich an Herzstillstand zu versterben ist das Vorliegen einer organischen Herzerkrankung. Hierbei nimmt die KHK, sowohl eine symptomatische als auch asymptomatische, den vorderen Platz ein. Viele aktuelle Postinfarkt-Studien (EMIAT, CAMIAT, SWORD, TRACE, DIAMOND-MI) zeigen einheitlich ein deutlich erhöhtes Risiko für PHT bei Postinfarkt-Patienten, obwohl die Inzidenz der kardialen und arrhythmie-bedingten Todesfälle in der Ära von Thrombolyse von 15% auf 2-5% gesunken ist. Eine eingeschränkte EF<40%, zusätzlich spontane ventrikuläre Arrhythmien, ein gestörter autonomer Tonus, gestörte De- und Repolarisation (Spätpotenziale, T-Wellen-Alternans, verlängerte QT-Intervall) erhöhen das Risiko weiter. Allgemeine Risikofaktoren für PHT sind die für die Entstehung einer Arteriosklerose bekannten Risikofaktoren: Alter, männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, erhöhtes LDL-Cholesterin, Hypertonie, Rauchen, Diabetes Mellitus und Bewegungsmangel. Einige Studien weisen ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit einer mittleren Herzfrequenz >65-80/min und bei reichlichem Alkoholkonsum auf (131, 151).

1.8.5 Medikamentöse Therapie der ventrikulären Arrhythmien bei Postinfarktpatienten

Zur Zeit existieren zwei wichtige Substanzen zur Prävention des plötzlichen Herztodes: Betablocker und ACE-Hemmer. Für ACE-Hemmer ist eine Reduktion des Risikos für PHT nach stattgehabtem MI, beim Fehlen einer direkten antiarrhythmischen Wirkung, nachgewiesen (197). Für Betablocker ist die Reduktion des Risikos für PHT bei Post-Infarkt-Patienten und bei Patienten mit CHI bei reduzierter LV-Funktion ebenfalls erwiesen (44, 199). In der CASH-Studie war Metoprolol gleich effektiv wie Amiodaron (71). In der AVID-Studie zeigte sich auch ein positiver Effekt hinsichtlich des Überlebens der Postinfarktpatienten (174).

Die Indikationen für eine medikamentöse Therapie wurden unter Rücksichtnahme unerwünschter Nebenwirkungen eingeschränkt, namentlich die arrhythmogenen und negativ inotropen Effekte. Vor dem Hintergrund proarrhythmischer Wirkungen der Antiarrhythmika, untersucht von den Studien CAST I und II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), die eine Zunahme von Gesamtmortalität und arrhythmogenem Herztod unter Einfluß der Ic-Antiarrhythmika Flecainid, Encainid und Moricizin im Vergleich zu Plazebo zeigen, wurde die Zulassung der Klasse-I-Antiarrhythmika eingeschränkt (189, 190, 191). Als Gegenanzeige für Klasse-I-Antiarrhythmika wurde die Behandlung der koronaren Herzkrankheit innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt und die Behandlung von Patienten mit reduzierter Pumpfunktion angegeben.

Nach den enttäuschenden Ergebnissen der CAST-Studien mußte auch die SWORD (Survival With oral D-Sotalol)-Studie wegen erhöhter Sterblichkeit im Verum-Arm vorzeitig beendet werden. In der SWORD-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Untersuchung, in der 6400 Postinfarktpatienten mit reduzierter Pumpfunktion entweder mit dem Klasse-III-Antiarrhythmikum D-Sotalol oder mit Plazebo behandelt wurden (186)

Die Klasse-III-Antiarrhythmika, z.B. Amiodaron, stellen ein weiteres Mittel der Wahl dar. Vielversprechende Resultate im Sinne einer Verbesserung der Prognose bei Postinfarktpatienten, die mit dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron behandelt wurden, konnten in kleineren Studien, zum Beispiel bei der BASIS (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival)- und bei der PAT (Polish Amiodarone Trial)-Studie belegt werden. Die BASIS-Studie ist eine prospektive, randomisierte Studie, bei der Postinfarktpatienten mit häufigen und repetitiven ventrikulären Extrasystolen

im 24-Stunden-Langzeit-EKG teilnahmen. Die mit Amiodaron behandelten Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion der Gesamtmortalität von 61% auf. Auch nach Absetzen der Medikation war in der Nachbeobachtungsphase von 84 Monaten die Überlebensrate in der Amiodarongruppe mit 70% höher als in der Kontrollgruppe mit 55% (187). In der multizentrischen PAT-Studie waren nach einem Jahr in der mit Amiodaron behandelten Patientengruppe 42% weniger Patienten verstorben als in der Placebogruppe (188). Die Rolle von Amiodaron als Primärprophylaxe für den PHT bei ischämischer Kardiomyopathie ist umstritten. Amiodaron zeigte in der CHF-STAT-Studie keinen Einfluss auf Mortalität (201), während in GESICA-Studie die Mortalität deutlich reduziert wurde, wobei in dieser Studie deutlich mehr Patienten mit DCM eingeschlossen wurden (198).

In beiden prospektiven Postinfarktstudien, EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) und CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) konnte Amiodaron die Rate des arrhythmiebedingten Todes und die Anzahl an Fällen von Kammerflimmern mit direkter Reanimation signifikant senken. Die Auswertung von allen in der Studie aufgenommenen Patienten ergab aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit. Auch bei der kardialen Mortalität ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede. Der Vorteil der Amiodaron-Behandlung zeigte sich sehr deutlich bei den arrhythmiebedingten Fällen. Die Häufigkeitsrate des plötzlichen Herztodes wurde somit durch Amiodaron gegenüber Placebo statistisch signifikant. Der positive Effekt von Amiodaron wurde in der Gesamtbilanz durch eine höhere Inzidenz anderer kardialer Todesfälle, zum Beispiel durch eine höhere Reinfarktrate bei den mit Amiodaron behandelten Patienten, ausgeglichen (172).

Bei CAMIAT war die ursprüngliche Studienhypothese, daß durch die kontinuierliche Behandlung mit Amiodaron nur die arrhythmiebedingte Letalität verringert werden kann, nicht aber die kardiale- oder Gesamtmortalität. Obwohl die kardiale- und Gesamtmortalität nur tendenziell in beiden Studien reduziert werden konnte, muß dieses Ergebnis vor dem Hintergrund gesehen werden, daß in der Vergangenheit für kein Antiarrhythmikum eine Verbesserung der Prognose gezeigt werden konnte (185).

Die Ergebnisse von EMIAT und CAMIAT haben zum ersten Mal gezeigt, daß Amiodaron, im Gegensatz zu den Ergebnissen von CAST I und II mit den Klasse-Ic-Antiarrhythmika und von SWORD mit D-Sotalol, auch bei Patienten mit struktureller

Herzkrankheit und reduzierter Pumpfunktion, beziehungsweise nichtanhaltenden Kammertachykardien, verordnet werden kann. In einer retrospektiven Subgruppenanalyse konnte mit additiver Betablocker- und Amiodarongabe eine signifikante Reduktion der kardialen Mortalität erreicht werden.

In der SCD-HeFT-Studie wurden 2521 Patienten mit ischämischer (51%) und nicht-ischämischer (49%) Kardiomyopathie zu Placebo, Amiodaron oder prophylaktischer ICD-Therapie randomisiert. Alle Patienten dieser Studie hatten trotz optimierter medikamentöser Herzinsuffizienz-Therapie eine eingeschränkte $EF \leq 35\%$. Die SCD-HeFT-Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe, wogegen Amiodaron keinen Einfluss auf die Mortalität hatte (203).

In der MADIT-II-Studie wurde Amiodaron zu 13% in der ICD-Gruppe und zu 12% in der konventionellen Gruppe verwendet (182).

Die medikamentöse Therapie bleibt somit hauptsächlich Patienten mit symptomatischen supraventrikulären Tachyarrhythmien und malignen ventrikulären Arrhythmien vorbehalten.

1.8.6 Prophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten durch ICD-Versorgung

Die theoretische Grundlage für einen ICD wurde bereits in den 60-er Jahren entwickelt und im Jahre 1969 erstmals im Sinai Hospital in Baltimore getestet. Die Indikation zur ersten Implantation eines ICD's war, neben wissenschaftlichen Motiven, der zweimalig überlebte PHT einer Patientin. Nach erster Implantation eines automatischen Defibrillators beim Menschen 1980 durch Mirowski und offizieller Zulassung der kommerziellen Aggregate in den USA von der FDA im Jahr 1985, wurden zahlreiche prospektive kontrollierte Studien zu unterschiedlichen Aspekten der prophylaktischen ICD-Therapie vorgelegt (202). 1991 wurden erste Leitlinien zur ICD-Implantation publiziert. Zur Zeit werden in Europa etwa 40 ICD's auf 1 Million Einwohner implantiert, in den USA bereits 206 auf 1 Million Einwohner. Nach Voraussagen der ICD-Gerätehersteller wird ein Anstieg auf 763 auf 1 Million Einwohner erwartet (95). Die Überlebensraten der Patienten nach einem PHT in und außerhalb des Krankenhauses sind mit 2-10% gering. Die Patienten, die ein solches Ereignis überlebt haben, stehen unter einem hohem Risiko einen PHT nochmals zu erleiden. Würde man die ICD-Therapie auf die in den

Primärpräventionsstudien identifizierten Patienten ausdehnen, könnten ca. 10-15% der PHT-Fälle vermieden werden. Die Patienten nach überlebtem PHT können in 5-10% Fällen mit effektiver Reduktion des PHT behandelt werden (168). Nach Angaben von Gregoratos et al. sinkt das Risiko eines PHT nach ICD-Implantation auf 1-2%, obwohl die kardiale Mortalität wesentlich von der kardialen Grunderkrankung und ausgehender EF abhängig ist. Patienten mit einer EF>40% und erhöhtem Risiko für PHT profitieren anscheinend nicht von einer ICD-Implantation (181).

Abb. 2 zeigt die ICD-bedingte Mortalitätsreduktion in verschiedenen Primär- und Sekundärpräventionsstudien (gepoolte Daten, unabhängig von der zugrunde liegenden Herzkrankheit und Arrhythmie).

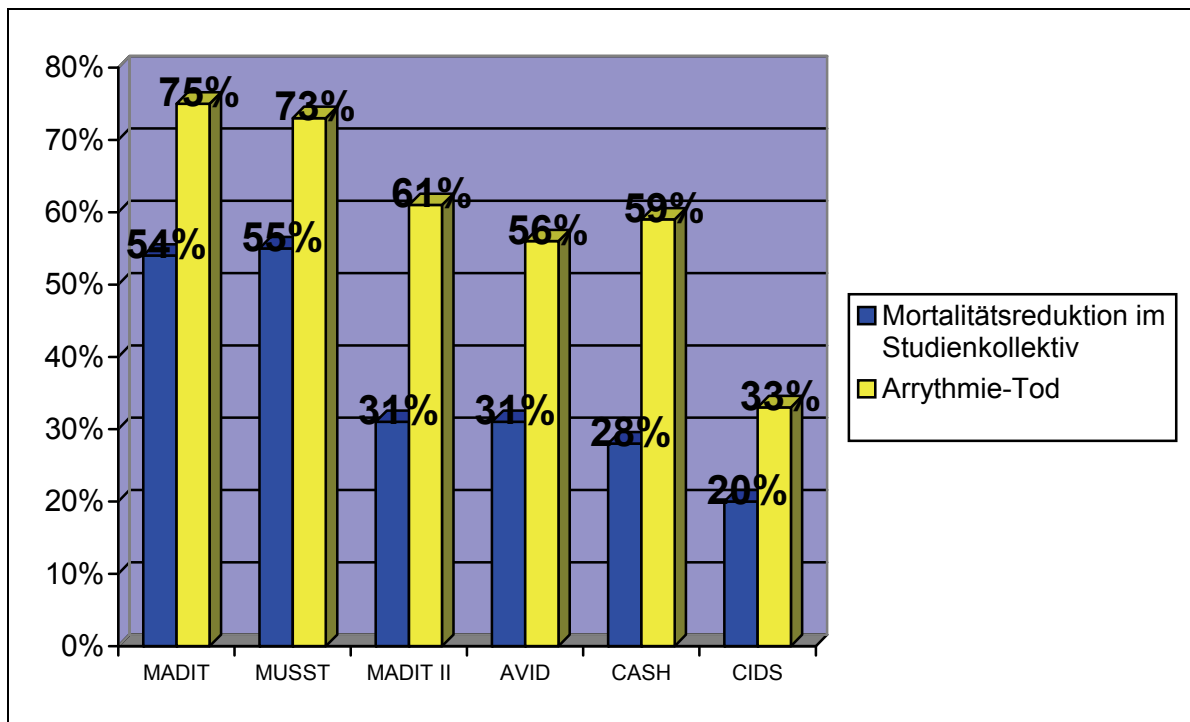


Abb. 2 ICD-bedingte Mortalitätsreduktion in Primär- und Sekundärpräventionsstudien MADIT-, MADIT-II, CASH-, CIDS-, MUSST- und AVID-Studie (nach P.Schirdewahn et al.)

1.8.6.1 Studien zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes

Die Basis der Primärprophylaxe für den PHT aus epidemiologischer und medizinischer Sicht gesehen ist die medikamentöse und interventionelle Prophylaxe

der KHK (168). Die Studien zur Primärprophylaxe von PHT, mit Ausnahme der SCD-HeFT-Studie, in denen ein Nutzen der ICD-Therapie auch für Patienten mit DCM bewiesen wurde, beziehen sich hauptsächlich auf die KHK. Eine alternative Therapie im Sinne einer medikamentös-antiarrhythmischen Prophylaxe von PHT, mit dem Ziel, die Gesamtmortalität zu senken, existiert derzeit, mit Ausnahme der Betablockertherapie, nicht. Einzelne medikamentöse Therapien ohne direkten antiarrhythmischen Effekt zeigen ebenfalls eine Reduktion des PHT: hierzu zählen Aldosteronantagonisten und ACE-Hemmer (37, 263, 264).

Es liegen zur Zeit insgesamt 7 Studien vor zur Primärprophylaxe von PHT. Sechs davon rekrutieren die Patienten entweder ausschließlich (MADIT, MADIT II, BEST-ICD, DINAMIT) oder überwiegend (CABG-Patch zu 83%, MUSTT zu 95%) mit Zustand nach AMI. In SCD-HeFT-Studie wurden Patienten mit KHK und DCM eingeschlossen.

Die MADIT-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) war die erste große, prospektiv und randomisiert angelegte Studie, die sich mit der Primärprävention zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes bei Hochrisikopatienten befasste (184). Dabei wurden Postinfarktpatienten (≥ 3 Wochen nach Ereignis) mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction ($LV\text{-}EF \leq 35\%$), asymptomatischen nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien und induzierbaren anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien, die nicht durch das Klasse-I-Antiarrhythmikum Procainamid supprimierbar waren, auf eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie bzw. auf einen ICD randomisiert. Die Studie wurde nach Einschluss von 196 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten vorzeitig abgebrochen, nachdem in der ICD-Gruppe eine Senkung der Gesamtmortalität von 54% gegenüber der medikamentösen Therapie nachgewiesen wurde. Diese erste Indikation zur Primärprophylaxe ist als „MADIT-Kriterium“ heutzutage eine allgemein akzeptierte Indikation. Entsprechend dem deutschem PreSCD-Register würden ca. 1% der Postinfarktpatienten die MADIT-Kriterien erfüllen. Ho et al. zeigen die steigende Anzahl an Patienten, die einen ICD nach MADIT-I-Kriterien bekommen haben: 1,4% im Jahr 1994 bis 6,1% im Jahr 2000. Außerdem, unter Einschluß der „zusätzlichen“ Kriterien wie Synkopen, Revaskularisation in der Anamnese und $EF > 35\%$, erhielten ähnlichen Patienten einen ICD mit 5,6% im Jahr 1994, und sogar mit 14,6% im Jahr 2000 (213).

Basierend auf den Erfahrungen von MADIT-I und anderen ähnlichen Studien wurde

1997 eine neue multizenterische MADIT-II-Studie begonnen, die den vermuteten starken Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Bezug auf die Überlebensrate Rechnung beweisen (182). Zugrundeliegend wurde angenommen, dass das Narbengewebe im linken Ventrikel bei Patienten nach Myokardinfarkt, zusammen mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion, einen Trigger für maligne ventrikuläre Arrhythmien darstellt, die seinerseits ein Substrat für einen PHT darbieten. Die Prozente der Patienten, die an PHT verstorben sind, waren in der konventionellen Gruppe der MADIT-II-Studie-Population 61% gegen 63,7%, nach Angaben von Center of Disease Control (102). Rekrutiert wurden Patienten mit einem abgelaufenem Myokardinfarkt ≥ 1 Monat und einer LV-EF $\leq 30\%$. Die ICD-Therapie wurde vs. einer konventionellen pharmakologischen Therapie randomisiert. Primärer Studienendpunkt war das Versterben an jeglicher Ursache. Es wurden keine rhythmologischen Kriterien für die Patientenselektion herangezogen. Auf eine elektrophysiologische Evaluierung mittels EPU als Einschlußkriterium wurde bewusst verzichtet, nachdem Arbeiten die Rolle der Ventrikelstimulation im Rahmen einer Risikostratifizierung in Frage gestellt haben (183). Insgesamt wurden über vier Jahre 1232 Patienten rekrutiert. Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 20 Monaten (Spanne 5 Tage bis 53 Monate) wurde die Studie aufgrund statistisch signifikanter Ergebnisse terminiert. In der Gruppe der Defibrillatorträger lag die Mortalität bei 14,2% vs. 19,8% bei den Patienten mit konventionellem Regime ($p=0,016$); aufgrund einer rhythmogenen Ursache verstarben 3,8% der ICD-Patienten vs. 9,6% der Patienten unter konventioneller Therapie ($p < 0,01$). Durch den ICD konnte somit eine Reduktion des Versterbens an kardialen Ursachen um 31% erzielt werden ($p=0,016$). Dieser Effekt war unabhängig von Alter, Geschlecht, LV-EF, NYHA-Klasse, QRS-Breite, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorliegen eines Linksschenkelblocks, Vorhofflimmern, dem Zeitintervall zwischen Infarkt und der ICD-Implantation. Davon unberührt existieren Untergruppen, die von der Implantation eines ICD's besonders stark profitieren. Dazu zählen die Patienten mit einer LV-EF $\leq 25\%$ und einer QRS-Verbreiterung $\geq 0,12$ ms mit einer Reduktion der Mortalität um 35% bzw. 49%. Entsprechend dem deutschem PreSCD-Register würden ca. 5% der Postinfarktpatienten die MADIT-II-Kriterien erfüllen. Die komplette Umsetzung der MADIT-II-Studie in die Praxis würde mit einer signifikanten Zunahme an ICD-Implantationen bis 190% einhergehen (200).

Eine weitere wesentliche Primärpräventionsstudie MUSST kam zu einem ähnlichem

Ergebnis wie MADIT. Patienten mit einer KHK, $EF \geq 40\%$ und spontanen nicht anhaltenden VT's profitieren von der prophylaktischen ICD- Implantation. Patienten mit induzierbarer VT wurden in 2 Gruppen randomisiert: medikamentöse antiarrhythmische Therapie vs. Placebo. Bei Patienten der Antiarrhythmikagruppe konnte bei Versagen des Antiarrhythmikums ein ICD implantiert werden. So wurde ein ICD bei 46% Patienten implantiert. Nach 5 Jahren lag die Gesamtmortalität im ICD-Arm bei 24%, im medikamentösen Arm bei 55% und im Placebo-Arm bei 48% (73, 135, 140, 148).

Unter Berücksichtigung der DINAMIT-Studie scheint sich das arrhythmogene Substrat nach einem Infarkt erst verzögert zu entwickeln, so dass in der frühen Phase nach einem akuten Myokardinfarkt die primärprophylaktische ICD-Implantation nicht mit einem Überlebensvorteil verbunden scheint. In diese Studie wurden Patienten mit prophylaktischer ICD-Implantation ($n=332$) und ohne ICD-Implantation ($n=342$) und mit einer reduzierten LV- $EF < 35\%$ nach 6-40 Tagen nach akutem Myokardinfarkt mit 30 ± 13 Monaten Follow-up's randomisiert. Als Risikomarker galten in dieser Studie eine reduzierte EF und eine gestörte autonome Funktion (reduzierte HRV/erhöhte mittlere HF). Die 1-Jahres-Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen der ICD-Gruppe und der Kontrollgruppe mit optimaler medikamentöser Therapie (7,5% vs. 6,9%). Die Implantation eines ICD-Schrittmachers ist daher innerhalb der ersten 4 Wochen nicht sinnvoll, da die arrhythmogenen Effekte oft erst mehrere Monate nach dem Herzinfarkt zur Erscheinung kommen (204). Die gleiche Beobachtung ergibt sich aus der MADIT-II-Studie. Hier gehen die Überlebenskurven erst nach ca. 9 Monaten nach akutem Ereignis zugunsten der ICD-Therapie auseinander (182). Diese Schere geht ebenfalls in der MADIT-I-Studie bereits nach wenigen Monaten auf. Die Patienten profitieren anscheinend unmittelbar nach MI mehr von der standardisierten Herzinsuffizienztherapie unter Einfluss von ACE-Hemmern und Betablockern als von der direkten ICD-Therapie. Yap et al. verweisen nach Analyse von verschiedenen Präventionsstudien jedoch auf das höchste Risiko eines sowohl arrhythmiebedingten Todes als auch eines nichtarrhythmiebedingten Todes genau in den ersten 6 Monaten nach MI und LV- $EF \leq 40\%$ mit weiter bestehendem Risiko bis 2 Jahre nach AMI. Die Autoren behaupten dass die Risikostratifikation bzw. Entscheidung zur ICD-Therapie ausgerechnet in den ersten 6 Monaten nach MI getroffen werden muss (211).

Nicht jede Studie konnte den Vorteil der ICD-Therapie zeigen. Dieses betrifft vor allem Patienten, die eine vollständige erfolgreiche Revaskularisation erhielten, wenn auch Risikomarker vorhanden sind. In der CABG-Patch-Studie mit Patienten mit reduzierter $EF \leq 35\%$, Zustand nach ACVB und Nachweis von ventrikulären Spätpotenzialen wird kein Überlebensvorteil gezeigt. Hier spielt die antiarrhythmische Wirkung der Revaskularisation die Rolle (93, 138).

In die SCD-Heft-Studie wurden neben KHK-Patienten (52%) auch Patienten mit DCM (48%) eingeschlossen, mit dem Ziel die prophylaktische Wirkung von Amiodaron vs. ICD zu vergleichen.

Ca. 2500 Patienten im NYHA-Stadium II-III wurden in 3 Arme verteilt: Standardherzinsuffizienztherapie, Standardherzinsuffizienztherapie+Amiodaron und Standardherzinsuffizienztherapie+ ICD. Nach einem Follow-up von ca. 45 Monaten zeigte sich ein hoch signifikanter Vorteil in der ICD-Gruppe. In der Subgruppenanalyse ergab sich ein besonderer Vorteil für die Patienten mit einer $EF \leq 30\%$ und QRS-Breite ≥ 120 ms. (203). Die Randomisierung in die BEST-ICD-Studie erfolgte zur konventionellen Therapie+Betablocker oder zur konventionellen Therapie+Betablocker+ICD bei den Patienten, die erst kürzlich einen MI erlitten. Es wurden 138 Patienten randomisiert ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapieverfahren zu zeigen (209).

1.8.6.2 Studien zur Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes

Seit der grundsätzlichen Konzeption der ICD-Therapie in den 60-er Jahren waren zunächst die Indikationen zur Sekundärprophylaxe geschaffen. In den heutigen Leitlinien zur ICD-Implantation werden Patienten mit transienten und korrigierbaren Ursachen für ihre ventrikuläre Tachyarrhythmien ausgeschlossen und mit einer Klasse–III –Indikation nach AHA/NASPE- Kriterien belegt (136).

Die großangelegte SOLVD-Studie mit 5410 Patienten zeigt die Reduktion des arrhythmiebedingten Todes nach ACVB unabhängig von EF, Alter und NYHA- Klasse. Es wurden die Reduktion der Gesamtmortalität um 25% und die Reduktion des PHT um 46% gezeigt (139).

In der CAT-Studie wurden 104 Kardiomyopathie-Patienten mit einer $EF \leq 35\%$ in einem ICD- und Kontroll-Arm randomisiert. 1/3 der Patienten hatten nichtanhaltende

VT's. Nach 1,2 und 5 Jahren wurden keine Mortalitätsunterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden, wobei die Gesamtmortalität nur 20% betrug (94).

In der AMIOVIRT-Studie wurden 200 DCM-Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ eingeschlossen. Auch diese Studie zeigte keine Mortalitätsunterschiede zwischen ICD- und den mit Amiodaron behandelten Patienten (205).

AVID war eine multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich zweier Behandlungsstrategien: ICD vs. antiarrhythmische Therapie (96,2% Amiodaron). Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Die AVID-Studie belegte am deutlichsten den Vorteil des ICD's in der Sekundärprävention des PHT. Die Überlebensraten in der ICD-Gruppe betrugen nach 1 Jahr 89,3% und 82,3% in der konventionellen Gruppe, nach 2 Jahren 81,6% und 74,7%, und nach 3 Jahren 75,4% und 64,1% ($p < 0,02$) (174).

CIDS war ebenfalls multizentrisch angelegt, und verglich wie AVID die medikamentöse Prophylaxe (Amiodaron) und die Prophylaxe mit einem ICD. CIDS konnte jedoch nicht die Ergebnisse der AVID-Studie bestätigen: die Mortalität betrug in der Amiodaron-Gruppe nach 3 Jahren 27% vs. 23,3% in der ICD-Gruppe. Das bedeutet nur eine 13,7%ige relative Risikoreduktion.

In der CASH-Studie wurden Patienten nach überlebtem PHT zunächst in 4 Arme eingeschlossen. Nach Abbruch des Propafenon-Armes wurden 288 Patienten in 3 Armen (ICD, Amiodaron und Metoprolol) für jeweils mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. CASH konnte einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für die ICD- Gruppe zeigen. Die Ursache hierfür liegt wohl, wie auch bei der CIDS-Studie, in dem Einschluß der größeren Anzahl an Patienten mit geringem Risiko (mittlere EF in CASH - 46%, in AVID - 32%, in CIDS - 34%) und in hohen Revaskularisationsraten nach dem Primärerreignis, daher gab es keine letalen Arrhythmien aufgrund des akuten Koranarsyndroms. Es unterscheidet sich auch die Anzahl der Patienten mit VT: 13% in CIDS und 21% in AVID (133).

Die DEFINITE-Studie untersuchte 458 DCM-Patienten mit einer EF $\leq 35\%$, symptomatischer Herzinsuffizienz und komplexen ventrikulären Ektopien. Verglichen wurden eine ICD- und Kontrollgruppe. Hier konnte ein Vorteil für die ICD-Therapie zur Reduktion des PHT, als sekundärer Endpunkt, nachgewiesen werden, jedoch ohne Reduktion der Gesamtmortalität, als primärer Endpunkt (206).

Die COPMANION-Studie mit >1500 Patienten und die MIRACLE-Studie mit den Zielgruppen, Patienten mit CHI und QRS-Verlängerung ≥ 120 ms (COPMANION) und

≥ 130 ms (MIRACLE ICD), verglich den Effekt der Resynchronisation mit und ohne ICD mit einer optimalen Therapie. Beide Studien schlossen sowohl Patienten mit ischämischer (45% COPMANION, 31% MIRACLE ICD), als auch mit nichtischämischer Kardiomyopathie ein. Hier wurde die Überlegenheit der ICD-Prophylaxe mit einer deutlichen Reduktion der Mortalitätsrate von 19% gezeigt. Die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zu den beiden anderen Armen betrug jeweils 24% und 43% (208).

In Tabelle 2 sind verschiedene Studien zur Primär – und Sekundärprophylaxe zusammengefasst

Tabelle 2: Studien zur Primär- und Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes

Studie	Zielgruppe	Therapiearme	Patienten	Ergebnisse
MADIT (1996)	Z.n. MI (>3 Wochen), LV-EF \leq 35%, VT (ns), indizierbare VT, NYHA I-III	ICD vs. Konventionelle Therapie	196 (100% KHK)	Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 46%
AVID (1997)	Überlebte Kammerflimmern	ICD vs. Medikamentöse Therapie (80% Amiodaron)	1016 (82% KHK)	Überlebensvorteil der ICD-Gruppe
CABG-Patch (1997)	Nach Bypass-OP, positive Spätpotentiale, EF \leq 35%	Nach koronarer Bypass-OP	900 (100% KHK)	Kein Überlebensvorteil der ICD-Gruppe
MUSTT (1999)	KHK, EF \leq 40%, VT (ns), induzierbarkeit (EPU)	ICD vs. antiarrhythmische Therapie vs. keine antiarrhythmische Therapie	704 (100% KHK)	ICD verbessert Mortalität vs. Placebo vs. Antiarrhythmika
CIDS (2000)	Z.n. Herzstillstand/VF oder anhaltender VT	ICD vs. Amiodaron	659 (83% KHK)	18%ige Reduktion der Mortalität, aber keine signifikanten Unterschiede
CASH (2000)	Überlebter PHT	ICD vs. Propafenon, Metoprolol, Amiodaron	289 (73% KHK)	Reduktion der Mortalität durch ICD-Therapie um 23%
CAT (2002)	LV \leq 35%	ICD vs. Konventionelle Therapie	104 (100% DCM)	Kein Überlebensvorteil der ICD-Gruppe
MADIT II (2002)	Z.n. MI (>1 Monat), LV-EF \leq 30%	ICD vs. Konventionelle Therapie	1232 (100% KHK)	Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 31%
COMPANION (2004)	KHK und DCM, LV-EF \leq 35%, RR-Intervall >150 ms, QRS-Dauer \geq 120 ms, NYHA III-IV	Konventionelle Therapie vs. biventrikuläre Stimulation vs. biventrikuläre Stimulation+ICD	1520 (55% KHK)	Kein signifikantes Ergebnis bei der Reduktion der Gesamtsterblichkeit, aber der primäre Endpunkt (Tod+Hospitalisierung) wurde bei biventr. Stimulation+ICD um 20% reduziert
DEFINITE (2004)	DCM, VT (ns), LV-EF \leq 35%	ICD vs. Konventionelle Therapie (ACE-Hemmer und β -Blocker)	458 (100% DCM)	Reduktion der arrhythmiebedingten Mortalität relativ um 80%, keine Reduktion der Gesamtmortalität
DINAMIT (2004)	Z.n. MI, LV-EF \leq 35%, gestörte cardiale autonome Funktion	ICD vs. Konventionelle Therapie	674 (100% KHK)	Keine Reduktion der Gesamtsterblichkeit, aber Reduktion der arrhythmiebedingten Mortalität in ICD-Gruppe
SCD-HeFT (2005)	KHK und DCM, LV-EF \leq 35%, keine VT, NYHA II+III	Konventionelle Therapie vs. Amiodaron vs. Konventionelle Therapie+ICD	2521 (51% KHK, 49% DCM)	Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 23%

1.8.7 Medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei ICD-Patienten

β-Blocker werden häufig bei KHK- Patienten mit symptomatischer LV-Dysfunktion eingesetzt. Bei Patienten mit ICD wird dadurch die maximale Herzfrequenz begrenzt und somit die inadäquate Therapieabgabe deutlich reduziert. Außerdem wird bei Patienten, die eine ICD-Implantation zur Prophylaxe des PHT bekommen haben, das „schockfreie“ Intervall unter Therapie mit β-Blockern wesentlich größer (214).

Ähnliche Vorteile der Frequenzkontrolle der Arrhythmie absoluta sind bei Verapamil-Gabe zu beobachten.

Sotalol kann die Rezidivrate von VT/VF deutlich reduzieren (215). Somit ist die Prophylaxe von Synkopen und Schockabgaben möglich (216).

Der Nutzen der Amiodaron-Therapie bei ICD-Patienten ist noch umstritten. Problematisch ist die Erhöhung der Defibrillationswelle, die vor Beginn der Therapie überprüft werden sollte. Es sind auch mögliche proarrhythmischen Effekte durch Amiodaron zu beachten (217).

1.8.8 ACC-/AHA-/NASPE- Guidelines (2002) zur ICD-Implantation

Mehrere große Multizenterstudien konnten belegen, dass bei Patienten mit überlebtem plötzlichen Herztod aufgrund ventrikulärer Tachyarrhythmien die Behandlung mittels Defibrillator einen Überlebensvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie erbringt (174, 175). Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) für die Implantation von antiarrhythmischen Aggregaten wurden 1998 festgelegt (181).

2002 wurden die Indikationen zur ICD-Implantation aufgrund von aktuellen Studien von ACC/AHA und NASPE neu bearbeitet und in 3 Klassen, wobei in jeder Klasse der Evidenzgrad berücksichtigt wurde, eingeteilt (136). Entsprechend dem Umfang an medizinischen Erkenntnissen bzw. verschiedenen Studien bezüglich der ICD-Implantation wurden von der Task Force des ACC und AHA die Indikationen in Evidenzgrade A, B und C eingeteilt:

Grad A: Empfehlungen basieren auf randomisierten Studien unter Einschluß großer Patientenzahlen, und gelten als allgemein akzeptiert;

Grad B: Empfehlungen basieren auf ein oder zwei randomisierten Studien mit Einschluß kleinerer Patientenzahlen oder auf der Analyse von nicht randomisierten Studien, Patientenregistern, und gelten als möglich, sind aber umstritten oder durch andere Therapien ersetzbar;

Grad C: Empfehlungen basieren in ersten Linie auf dem Konsens von Experten;

Die **Klasse I**- Indikation gilt für Patienten als akzeptiert und vorteilhaft. Hier können folgende Indikationen gestellt werden:

1. Zustand nach Herzstillstand, nicht aber durch die irreversible Erkrankung bedingt (Grad A)
2. spontane susVT's mit einer strukturellen Herzkrankheit assoziiert (Grad B)
3. unklare Synkopen mit klinisch- oder hämodynamisch relevanten susVT's oder während der EPU induziertem VF, falls die medikamentöse Therapie ineffektiv, unverträglich oder aus anderen Gründen nicht einsetzbar ist (Grad B)
4. VT's bei Patienten mit KHK, primärem MI, LV-Dysfunktion und induzierbarem VF, oder susVT's während der EPU, die nicht mit einem Antiarrhythmikum Klasse I zu beherrschen sind (Grad A)
5. spontane susVT's ohne strukturelle Herzkrankheit im Hintergrund und ohne Möglichkeit von weiteren Behandlungsoptionen (Grad C).

In der **Klasse II** –Indikation unterscheidet man **Klasse II a**:

1. Patienten mit $EF \leq 30\%$, Z.n MI ≥ 1 Monat und Z.n. nach ACVB ≥ 3 Monaten (Grad B).

und **Klasse II b**:

1. Herzstillstand, vermutlich durch VT's, wenn EPU nicht durchzuführen ist (Grad C)
2. ausgeprägte symptomatische VT bei Patienten, die eine Herztransplantation erwarten (Grad C).

3. familiäre oder hereditäre Erkrankungen mit hohem Risiko von VT wie z.B. QT-Syndrom oder HCM (Grad B).
4. VT mit KHK assoziiert, bei primärem HI, LV-Dysfunktion und induzierbaren susVT's oder VHF in der EPU (Grad B).
5. wiederholte Synkopen unklarer Ursache bei bekannter LV-Dysfunktion und induzierbaren ventrikulären Arrhythmien in der EPU, wenn andere Ursachen für Synkopen ausgeschlossen werden können (Grad C).
6. unklare Synkopen oder Fälle von PHT in der Familienanamnese, im Zusammenhang mit typischem oder atypischem RSB und ST-Hebung (Brugada-Syndrom) (Grad C).
7. Synkopen bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, bei denen in invasiven oder nichtinvasiven Untersuchungen keine Ursachen dafür gefunden werden können (Grad C).

Klasse III- Indikationen sind:

1. Synkopen unklarer Ursache bei Patienten ohne induzierbaren VT und ohne strukturelle Herzkrankheiten (Grad C).
2. unaufhörliche VT oder VF (Grad C).
3. VT oder VF, die durch eine chirurgische- oder Katheterablation beseitigt werden können (Grad C).
4. ventrikuläre Arrhythmien infolge von transitoren oder reversiblen Zuständen (z.B. akuter MI, Elektrolytdysbalance, Medikamente, Trauma) , wobei eine Behandlung das Risiko der VT deutlich reduzieren bzw. beseitigen kann (Grad B).
5. psychiatrische Erkrankungen, die eine ICD-Implantation aggravieren können (Grad C).
6. schwere Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von unter 6 Monaten (Grad C).
7. Patienten mit KHK und verlängertem QRS-Komplex ohne spontane VT oder induzierbaren VT mit der Indikation zum ACVB (Grad B).
8. Patienten im NYHA-Stadium IV mit medikamentresistenter Herzinsuffizienz, die auch keine Kandidaten für eine Herztransplantation sind (Grad C).

Die MADIT-II-Studie hat eine prophylaktische ICD-Implantation als Klasse-I-Indikation eingestuft. Die aktuellen ESC-Leitlinien (European Society of Cardiology)

sehen dagegen eine prophylaktische ICD-Implantation als Klasse-IIa-Indikation an (6).

1.9 Risikostratifizierung bei STEMI-Patienten: EPU und Holtermonitoring

In der MADIT-II-Studie wurde auf eine invasive und nichtinvasive Risikostratifizierung mit Holter-EKG-Aufzeichnungen und dokumentierten nichtanhaltenden Kammertachykardien, pathologischen Spätpotenzialen oder induzierbaren Kammertachykardien in der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) verzichtet. Die Überprüfung der Supprimierbarkeit durch ein Antiarrhythmikum mittels einer erneuten EPU wird in dieser Form nur noch in Einzelfällen durchgeführt, vor allem aufgrund zusätzlicher invasiver Untersuchung und bedeutendem Anteil an falschpositiven Ergebnissen, so dass dieses Kriterium ohne medikamentöse Testung nur eine „mögliche Indikation“ nach ACC-/AHA-Richtlinien darstellen kann. Grundlage dieser Vorgehensweise sind die Ergebnisse der MUSTT-Studie: über 700 Patienten mit KHK mit einer LV-EF $\leq 40\%$, ventrikulären Salven und induzierbaren, anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien, wurden auf eine elektrophysiologisch kontrollierte antiarrhythmische Therapie vs. keine spezifische Therapie randomisiert. Im Arm der spezifischen Therapie musste die Effektivität des Antiarrhythmikums durch eine erneute EPU verifiziert werden, bei Therapieversagen war dann die Implantation eines ICD's möglich. Insgesamt konnte in der Gruppe der spezifischen antiarrhythmischen Behandlung eine Reduktion der Mortalität um 27% erzielt werden. Dieser Effekt war ausschließlich auf den ICD zurückzuführen, denn zwischen Patienten ohne bzw. mit Antiarrhythmikatherapie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate und Inzidenz lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien (173).

Die NASPE-Daten (North American Society of Pacing and Elektrophysiology) der noch nicht endgültig aufgearbeiteten Subanalyse (12-Kanal-EKG's, Spätpotenziale und Herzfrequenzvariabilität) der MADIT-II-Studie zeigen dass bei 36% von 583 Patienten im ICD-Arm eingeschlossenen Patienten eine monomorphe VT induziert wurde. Nach 2 Jahren zeigte sich, dass bei Patienten mit induzierbaren VT's die Inzidenz spontaner VT höher war als in der Patientengruppe mit nichtinduzierbaren VT (29% vs. 19,3%). Im Gegensatz dazu zeigten die nichtinduzierbaren Patienten

eine höhere Inzidenz zu spontanen Episoden mit Kammerflimmern. Außerdem verstarben viele Patienten nach Myokardinfarkt trotz Nichtinduzierbarkeit von VT (132, 162). Selbst Patienten mit erwiesenermaßen hohem Risiko sind durch eine programmierte Kammerstimulation nicht eindeutig indentifizierbar. In einer Studie wurden 127 Patienten mit bereits dokumentierter spontaner VT untersucht. Die Patienten mit KHK waren nur zu 58% induzierbar, DCM-Patienten zu 50% und Patienten mit einer ARVC zu 83% (164). Das Problem bleibt die erhebliche Variabilität der Induzierbarkeit von VT/VF, so dass die effektive ICD-Programmierung auch ohne präoperativem EPU-Monitoring möglich erscheint (217,218). Die BEST-ICD-Studie hat die Hypothese untersucht, ob Patienten mit Z.n. MI \leq 1 Monat und einer LV-EF \leq 35%, und einer VT \leq 10/Stunde, die bereits eine optimierte Betablockertherapie erhalten, von einer EPU-gestützten ICD-Therapie profitieren können. In der Gesamtmortalität konnten jedoch keine relevante Vorteile gefunden werden (209). Sanchez JM et al. haben gezeigt, dass Patienten mit Synkopen und einer ischämischen Kardiomyopathie bei negativem EPU-Ergebnis von der ICD-Therapie profitieren (212). Als eine nichtinvasive Risikostratifikation von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung zur Vorhersage des plötzlichen Herztodes hat sich das 24-h-Langzeit-EKG zur Dokumentation von ventrikulären Tachyarrhythmien, Herzfrequenzvariabilität und –turbulenzen bewährt. Die Analyse der Alternation der T-Welle unter Belastung ermöglicht nach aktueller Studienlage, Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Rhythmusstörung noch genauer zu klassifizieren (177, 178, 179, 180).

Darüber hinaus werden einzelne Elemente als Einschlusskriterien für prospektive randomisierte Untersuchungen zur Frage der Überlegenheit des implantierbaren Kardioverter-Defibrillators gegenüber konventioneller oder antiarrhythmischer Therapie eingesetzt (176).

Die Diagnostik der VT durch das Holtermonitoring ist nur für eine ICD-Implantation nach ACC-/AHA-Richtlinien von Bedeutung.

2. Aufgabestellung

Die überwiegende Ursache für lebensbedrohliche Arrhythmien entsteht im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit und ihren Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt, sowie im Zuge der Entstehung einer ischämischen Kardiomyopathie (30).

Postinfarktpatienten mit moderat reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion haben ein erhöhtes Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod (1, 65). Die Implantation eines ICD's als Sekundärprophylaxe bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod bzw. mit Zustand nach Kammertachykardien ist zur Zeit eine etablierte Methode mit einer allgemeinen Indikation Klasse I (69). In randomisierten Sekundärpräventionsstudien (AVID, CASH, CIDS) konnte gezeigt werden, dass durch die ICD-Implantation im Vergleich zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie die Mortalität bei Patienten mit gravierenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen gesenkt werden kann (70, 71, 72, 73). Hinsichtlich der Primärprophylaxe liegen mehrere Studien mit dem Endpunkt Gesamtmortalität vor (CABG-PATCH, MUSTT, DEFINITE, CAT, COMPANION, SCD-HeFT, DINAMIT, MADIT, MADIT II). Einige Studien zeigen keinen Überlebensvorteil in der ICD-Gruppe (CABG-Patch, CAT) und keine signifikante Reduktion der gesamten Mortalität (COMPANION, DEFINITE, DINAMIT); allerdings eine Reduktion der arrhythmiebedingter Mortalität in der ICD-Gruppe (6, 74, 82, 93, 94).

In CABG-PATCH, MUSTT, DINAMIT, MADIT und MADIT II wurden hingegen die Patienten mit KHK randomisiert. In der CABG-Patch-Studie (n=900) wurden Patienten nach Bypass-OP, mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und Nachweis von Spätpotentialen untersucht. Es ergab sich kein Überlebensvorteil in der ICD-Gruppe.

In der MUSTT-Studie (n=704) wurden Patienten mit KHK, reduzierter Pumpfunktion $\leq 41\%$ und nicht anhaltender VT im Langzeit-EKG oder durch EPU induzierbare VT randomisiert. In der ICD-Gruppe betrug nach 5 Jahren die Rate für die Gesamtmortalität 24% vs. 55% in der konventionellen Gruppe (73). Die SCD-HeFT Studie (n=2521), die neben KHK-Patienten auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und im NYHA-Stadium II oder III

eingeschlossen hat, zeigt eine signifikante Mortalitätsreduktion in der ICD-Gruppe vs. der Amiodaron-Gruppe (96). In drei Studien (MADIT, MADIT II und DINAMIT) wurden ausschließlich Postinfarktpatienten eingeschlossen. Die Daten der DINAMIT-Studie (n= 674) zeigen in der Frühphase bei Patienten mit Myokardinfarkt mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und gestörter Frequenzvariabilität keinen Überlebensvorteil in der ICD-Gruppe, wenn gleich die Anzahl der arrhythmiebedingten Todesfälle um 58% reduziert wurde. MADIT wurde mit 196 Postinfarktpatienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und mit anhaltenden oder induzierbarer Kammertachykardien vorzeitig beendet, da sich nach 27 Monaten eine signifikant höhere Mortalität bei medikamentös behandelten Patienten gegenüber der ICD-Gruppe herausstellte (97). Aufgrund des Vorteils der ICD-Therapie wurde die MADIT II-Studie (n=1232) mit vereinfachtem Protokoll durchgeführt. In MADIT II wurde eine Senkung der Gesamtsterblichkeit um 31% durch ICD-Implantation nachgewiesen. Aktuell nach den Ergebnissen der MADIT II-Studie sieht eine reduzierte LV-Pumpfunktion $\leq 30\%$ bei Patienten im chronischen Postinfarktstadium eine Klasse-IIa-Indikation zur ICD-Implantation vor (6, 182)

In Anbetracht der MADIT II-Daten liegen keine aktuellen Daten hinsichtlich Mortalität und Prognose für Patienten mit STEMI und optimierter Reperfusionstherapie vor.

Primäres Ziel unserer retrospektiven Analyse war daher die Häufigkeit von MADIT II-Kriterien nach STEMI bei optimierter Reperfusionstherapie im Netzwerk zu ermitteln und mit den bisherigen Literaturdaten zu vergleichen. Außerdem sollte ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne MADIT –II Kriterien und in Abhängigkeit von einer ICD- Implantation erfolgen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Analyse der stationären Unterlagen

1.) In Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2004 wurden insgesamt 1445 Patienten mit akutem Myokardinfarkt innerhalb des Netzwerkes der Universität Rostock behandelt. Die Patienten wurden aus folgenden Krankenhäusern im Umkreis von 65 km eingeliefert: Südstadt-Klinikum Rostock, KH Bad Doberan, KH Bützow, KH Güstrow, KH Ribnitz- Damgarten und KH Teterow. Die weiteren Patienten wurden per Notarzt, Hausarzt, kassenärztlichen Notdienst oder sonstige Hilfspersonen direkt in die Uni-Klinik Rostock eingeliefert. Bei 855 (59,2%) Patienten wurde ein sicherer ST-Streckenelevations-Myokardinfarkt dokumentiert. Dieses Patientenkollektiv wurde retrospektiv analysiert. Im KH-Verlauf wurde der klinische Befund und die linksventrikuläre Auswurfraction evaluiert und der subjektive Befund der NYHA-Klasse erhoben.

Bei 55 (6,4%) von 855 Patienten stellte sich nach >1 Monaten nach dem akuten Ereignis eine reduzierte LV-Pumpfunktion $\leq 30\%$ ein. 46 (5,4%) von 855 Patienten erfüllten die MADIT II-Kriterien (182): sie erlitten einen Myokardinfarkt, hatten >1Monat, eine $LV-EF \leq 30\%$ und erhielten keine koronare Revaskularisation (PCI oder Bypass-OP) innerhalb der letzten 3 Monate vor Zeitpunkt der LV-EF-Bestimmung. Zudem hatten sie keine bestehende Indikation zur ICD-Implantation (6). Bei weiteren 9 Patienten mit reduzierter LV-EF wurden ventrikuläre Tachyarrhythmien nachgewiesen bzw. erfolgte eine EPU. Die übrigen 809 (94,6%) Patienten wurde in die Subgruppe „nicht-MADIT II“-Patienten eingeteilt: 586 (68,5%) Patienten mit normaler LV-Pumpfunktion im Verlauf, 64 (7,5%) Patienten, die innerhalb von 4 Wochen nach dem Infarkt verstarben, bei 112 (13,1%) Patienten lag kein LV-EF-Wert im Verlaufe vor und das Schicksal von 47 (5,5%) Patienten ist nicht bekannt.

In Tabelle 3 sind alle seit dem 01.01.01 bis zum 31.12.2004 hospitalisierten Patienten mit STEMI verteilt nach MADIT-Kriterien aufgeführt .

Tabelle 3: Seit dem 01.01.01 bis zum 31.12.04 aufgenommenen Patienten mit STEMI und deren Verteilung nach MADIT-II-Kriterien:

Jahr	MADIT II-Kriterien				
	ja	nein	Verstorben nach <1 Monat nach MI	Kein LV-EF- Wert im KH- Verlauf	Unbekannter Verlauf
2001 (n=173)	10 (5,8%)	125 (72,3%)	17 (9,8 %)	9 (5,2%)	12 (6,9%)
2002 (n=197)	10 (5,1%)	146 (74,1%)	12 (6,1%)	15 (7,6%)	14 (7,1%)
2003 (n=232)	12 (5,2%)	147 (63,4%)	13 (5,6 %)	49 (21,1%)	11 (4,7%)
2004 (n=253)	14 (5,5%)	168 (65,9%)	22 (8,6%)	39 (15,3%)	10 (3,9%)
Gesamt (n=855)	46 (5,4%)	586 (68,5%)	64 (7,5%)	112 (13,1%)	47 (5,5%)

2.) Bei der Daten-Analyse wurden folgende Kriterien erfasst:

-Epidemiologische Daten:

Geschlecht

Alter

-Anamnese: Risikofaktoren (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Vorgeschichte, VHF, Niereninsuffizienz, HLP, TIA/Apoplex, Nikotinabusus)

Beschwerdebeginn und Infarktdatum (Datum, Zeit)

Krankenhausaufnahme (Datum, Zeit)

-Myokardinfarkt-Therapie in der Akut-Phase (in den ersten 24 Stunden):

Präinterventionelle Behandlung (ASS, Heparin, Lyse)

PTCA, ACVB

LWMH, β -Blocker, ACE-Hemmer, Clopidogrel, Heparin i.v., Nitrat i.v., sonstige Medikation

-Myokardinfarkt-Verlauf:

Zeichen einer kardialen Dekompensation (nach Killip-Klassifikation)

Kardiogener Schock

- Stroke, Blutung, Tod (Datum, Ursache)
- Laborwerte: CK, CK-MB (bei Aufnahme, mittlerer Wert)
- Koronarangiographie und PTCA:
 - Interventions-Beginn
 - Infarkt-Gefäß
 - Erfolg der Rekanalisation
- Medikation bei Entlassung/Verlegung (Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, Diuretika, CSE-Hemmer, Ca-Antagonist, Digitalis, Clopidogrel, ASS, α -Antagonisten, Nitrate, Amodaron, fraktioniertes/unfraktioniertes Heparin, Vitamin K- Antagonisten)

3.1.1 Analyse des posthospitalen Follow-up's

Das Follow-up wurde nach Krankenhausentlassung im Zeitraum $1,9 \pm 1,1$ Jahren bei 94,5% aller Patienten erfasst (Zeitraum 01.01.01-31.12.04), wobei größtenteils ein objektiver Befund (LV-Pumpfunktion) und ein subjektiver Befund (Befragung der Patienten) erhoben werden konnte. Die LV-EF und entsprechend die Angehörigkeit zur MADIT-II-Gruppe konnte bei 86,9% der Patienten ermittelt werden. Hinsichtlich der Patienten, die aus verschiedenen Gründen zur invasiven Kontrolle nicht gekommen waren, erfolgte eine telefonische oder schriftliche Befragung der Patienten persönlich oder der Angehörigen und Hausärzte.

Folgende Kriterien lagen dem Follow-up zu Grunde:

Objektive Kriterien:

- Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion
- KHK-Progression

Subjektive Kriterien:

- NYHA-Stadium

Retrospektive Anamnese:

Re-MI

Stroke (Datum)

Blutungen (Art, Datum)

Tod (Datum, Ursache)

Zeitgleich erfolgte die Erfassung und Analyse der Patienten, bei denen im Zeitraum 01.01.01-31.12.2005 ein ICD implantiert wurde. In diesem Zeitraum erfolgten insgesamt Implantationen von 117 ICD's, davon 14 rein nach Kriterien der MADIT-II-Studie, wobei 6 von 14 Patienten nicht aus unserem Patientengut waren.

3.1.2 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mit den Statistikprogrammen SPSS 12.0 und SPSS 13.0 von WINDOWS. Sofern erforderlich wurden bei der Auswertung Mittelwerte gebildet, Standardabweichungen berechnet und ein Häufigkeitsvergleich mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Mittelwertsvergleiche erfolgten mit Hilfe des U-Testes nach Mann und Whitney. Die Unterschiede wurden als signifikant mit $p < 0,05$, sehr signifikant mit $p < 0,01$ und hochsignifikant mit $p < 0,001$, sowie als nicht signifikant mit $p > 0,05$ gewertet.

3.2 Patientengruppen

Die Patienten mit STEMI (n=855) unterteilten sich in 2 Gruppen:

Gruppe I: MADIT-II-Patienten: Patienten, die die Kriterien nach der MADIT II- Studie erfüllen und somit Kandidaten für eine prophylaktische ICD-Implantation sein können (n=46). Diesbezüglich wurden diese Patienten in 2 folgende Sub-Gruppen unterteilt: Gruppe 1a und Gruppe 1b jeweils für die Patienten, die einen ICD erhalten haben (n=6) und die Patienten, die trotz erfüllter MADIT-II- Kriterien ohne ICD-Implantation innerhalb der Studie weitergeführt wurden (n=40)

Gruppe II: Non-MADIT-II-Patienten: Patienten, die die MADIT-II-Kriterien nicht erfüllen (n=809).

Abb. 3 zeigt die Anzahl der Patienten mit STEMI und deren Verteilung nach Aufnahmejahr.

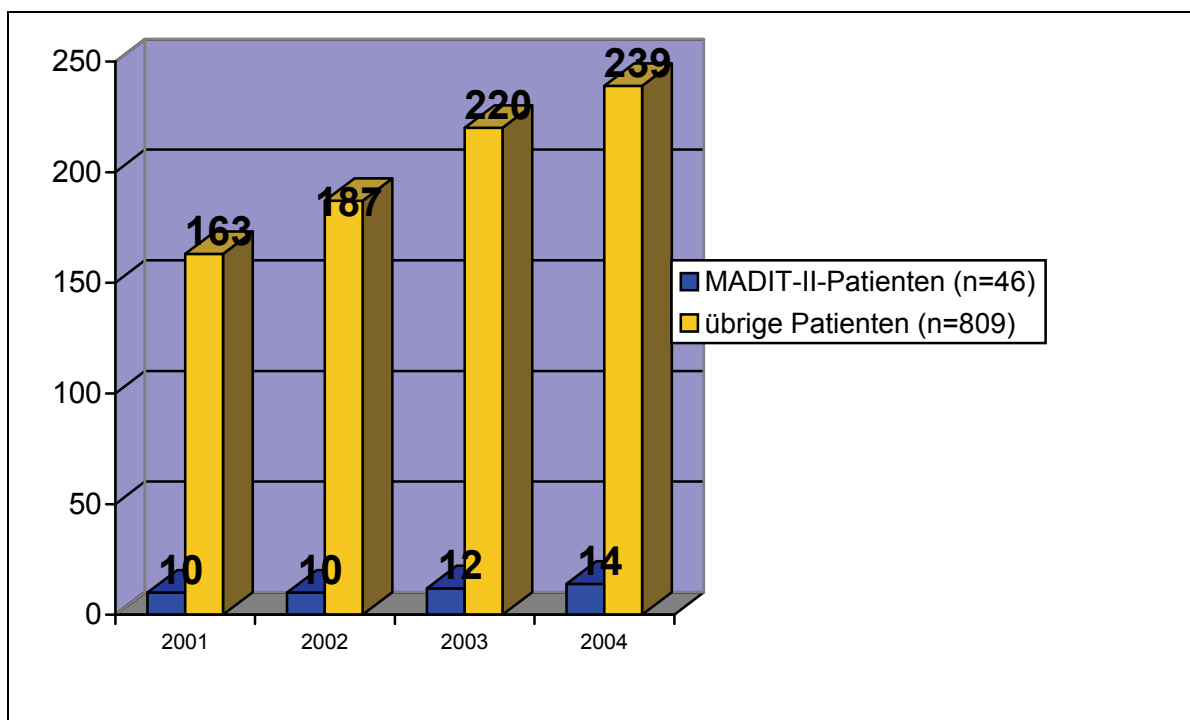


Abb. 3: Patienten mit STEMI, Verteilung nach MADIT-II-Kriterien und Aufnahmejahr

4 Ergebnisse

4.1. Gesamtübersicht

4.1.1 Inzidenz des STEMI

Im Zeitraum von 01.01.01 bis 31.12.04 wurden in der Abteilung Kardiologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock insgesamt 855 Patienten mit infarkttypischen EKG-Veränderungen im Sinne einer ST-Strecke-Elevation oder eines vermutet neuen LSB's (33 Patienten) nachgewiesen.

4.1.2 Charakterisierung der Patientengruppen I und II

Es handelt sich um 855 Patienten, bei denen ein akuter ST-Hebungs-Myokardinfarkt durch Nachweis von EKG-Veränderungen und eines Anstieges der Enzym-Parameter (CK, CK-MB, TNT) bzw. koronarangiographisch nachgewiesener kritischer Gefäßstenosierung als definitiv klassifiziert wurde.

Diese 855 Patienten wurden getrennt nach 2 Gruppen betrachtet:

-In **Gruppe I** fanden sich 46 (5,4%) Patienten, die die MADIT-II-Kriterien erfüllten. In dieser Gruppe wurde ein ICD nach MADIT-II- Kriterien bei 6 Patienten (15%) implantiert. Diese Patienten wurden in die **Gruppe Ia** eingeschlossen. In **Gruppe Ib** waren 40 (85%) Patienten ohne ICD, die ebenfalls die MADIT-II-Kriterien erfüllen.

-In **Gruppe II** fanden sich 809 (94,6%) Patienten, die die MADIT-II-Kriterien nicht erfüllten und somit keine Kandidaten für eine prophylaktische ICD-Implantation darstellten.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Patienten mit STEMI nach MADIT-Kriterien und ICD-Implantation.

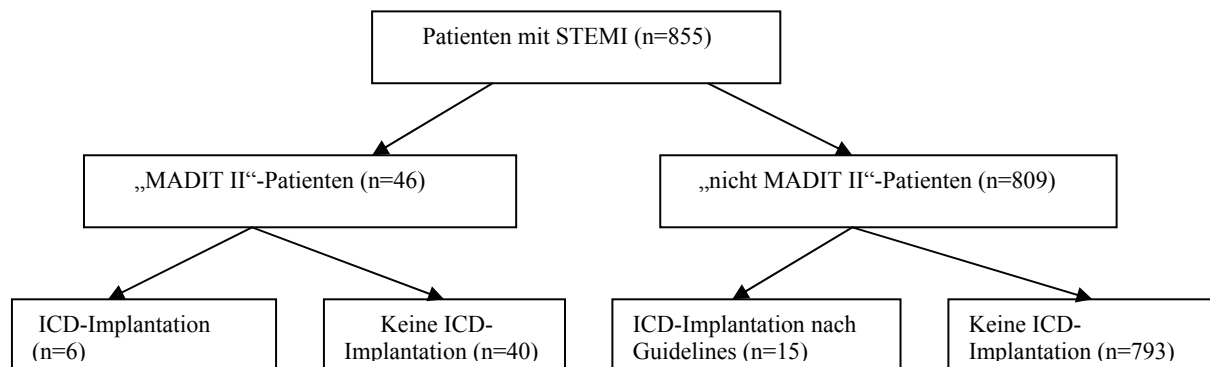


Abb.4 : Verteilung der Patienten mit STEMI nach MADIT II-Kriterien und ICD-Implantation

4.1.2.1 Verteilung nach Geschlechtern

Von den 855 Patienten mit STEMI waren 613 (71,7%) Männer und 242 (28,3%) Frauen. Die Verteilung nach Geschlechtern war in beiden Gruppen identisch ($p>0,05$).

Die Patientenverteilung in Gruppe I und Gruppe II nach Geschlechtern ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Im Zeitraum von 01.01.2001 bis 31.12.2004 aufgenommene Patienten mit STEMI

Gesamt (n= 855)	Gruppe I (n=46)	Gruppe II (n=809)	p-Wert
Männlich (n=613)	32 (69,6%)	581 (71,8%)	n.s
Weiblich (n=242)	14 (30,4%)	228(28,2%)	n.s

4.1.2.2 Das Alter der Patienten

Das mittlere Alter der Patienten (27- 93 Jahre) lag bei $63,5 \pm 11,8$ Jahren: bei männlichen Patienten bei $61,5 \pm 11,4$ Jahre und beim weiblichen Geschlecht bei $68,6 \pm 11,3$ Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten aus Gruppe I war nicht signifikant ($p > 0,05$) niedriger gegenüber den Patienten aus Gruppe II ($62,6 \pm 13,4$ vs. $63,5 \pm 11,7$). Das Durchschnittsalter der Patienten aus Gruppe I, die einen ICD implantiert bekommen haben, war mit $61,0 \pm 8,2$ nicht signifikant niedriger als das der MADIT-II-Patienten ohne ICD $62,4 \pm 14,2$ ($p > 0,05$)

4.1.2.3 Kardiale Dekompensation (nach Killip-Klassifikation)

Zur klinischen Beurteilung der Herzinsuffizienz in der akuten Phase des Myokardinfarktes wurde die Killip-Klassifikation ausgewertet (12).

Killip-Klasse I: keine Rasselgeräusche über der Lunge

Killip-Klasse II: basale Rasselgeräusche (über max. 50% der Lunge)

Killip-Klasse III: Stauungsrasselgeräusche bis zu den Lungenoberfeldern, Lungenödem

Killip-Klasse IV: kardiogener Schock

34 (73,9%) von 46 Patienten aus Gruppe I und 649 (80,2%) von 809 Patienten aus Gruppe II kamen zur stationären Aufnahme ohne Anzeichen einer kardialen Dekompensation (Killip-Klasse I). Eine kardiale Dekompensation der Killip-Klasse II bis III zeigte sich bei 7 (15,2%) und 0 (0%) Patienten aus Gruppe I und bei 71 (8,8%) und 16 (2,0%) Patienten aus Gruppe II. Eine kardiale Dekompensation der Killip-Klasse IV gab es bei KH-Aufnahme nicht signifikant häufiger bei 5 (10,9%) Patienten aus Gruppe I und 73 (9,0%) Patienten aus Gruppe II. Insgesamt zeigten 5 (10,9%) Patienten der Gruppe I und 89 (11%) Patienten der Gruppe II eine schwere kardiale Dekompensation (Stadium III- IV) ohne signifikante Unterschiede ($p > 0,05$). Tabelle 5 zeigt das Auftreten von kardialer Dekompensation im Gesamtpatientengut (Gruppe I und Gruppe II) nach Killip-Klassifikation.

Tabelle 5: Auftreten von kardialer Dekompensation beim Gesamtpatientengut, und getrennt in Gruppe I und in Gruppe II, nach Killip-Klassifikation

Patientenkollektiv	Killip-Klasse			
	I	II	III	IV
Gesamtkollektiv (n=855)	683 (79,9%)	78 (9,1%)	16 (1,9%)	78 (9,1%)
Gruppe II (n=809)	649 (80,2%)	71 (8,8%)	16 (2,0%)	73 (9,0%)
Gruppe I alle Patienten (n=46)	34 (73,9%)	7 (15,2%)	0 (0%)	5 (10,9%)
Gruppe Ia (n=6)	4 (66,6%)	1 (16,6%)	0 (0%)	1 (16,6%)
Gruppe Ib (n=40)	30 (75,0%)	6 (15,0%)	0 (0%)	4 (10,0%)

4.2 Demographische Daten und Risikofaktoren der Patienten mit STEMI

Bei 6 Patienten aus dem gesamten Kollektiv konnte keine Anamnese erhoben werden. 77 Patienten (9%) hatten bereits einen Myokardinfarkt und 28 Patienten (3,3%) hatten bereits eine Bypass-Operation oder eine interventionelle Revaskularisation in der Vorgeschichte. Der Anteil an Patienten mit kardiovaskulärer Anamnese in Gruppe II ist nicht signifikant ($p>0,05$) höher gegenüber den Patienten aus Gruppe I: jeweils 143 (17,7%) Patienten und 5 (10,9%) Patienten. Die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus ist ebenfalls ohne signifikanten Unterschied ($p>0,05$): 11 (23,9%) aus Gruppe I und 207 (25,6%) aus Gruppe II.

Die MADIT II-Patienten mit Nikotinabusus in der Anamnese waren signifikant häufiger: 28 (60,9%) aus Gruppe I und 364 (45%) Patienten aus Gruppe II ($p=0,036$). Die Anamnese von TIA/Apoplex war in Gruppe I signifikant häufiger: 7 (15,2%) Patienten aus Gruppe I und 50 (6,2%) Patienten aus Gruppe II ($p=0,017$). Ebenfalls war die Patientenanzahl mit QRS-Breite ≥ 120 ms in Gruppe I signifikant häufiger ($p=0,001$) als in Gruppe II: 15 (32,6%) vs. 49 (6,1%). Auch die mittlere QRS-Breite war mit $115,6 \pm 28,4$ ms signifikant höher in Gruppe I als in Gruppe II mit $95,7 \pm 17,7$ ms ($p=0,001$). Auffällig ist eine höhere Prävalenz eines VHF's in der Anamnese: 5 (10,9%) Patienten in Gruppe I gegen 38 (4,7%) in Gruppe II, jedoch ohne

statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Anamnese von Diabetes mellitus in beiden Gruppen: 11 (23,9%) in Gruppe I und 207 (25,6%) in Gruppe II ($p > 0,05$). Der Anteil an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar: 11 (23,9%) in Gruppe I und 138 (17,1 %) in Gruppe II ($p > 0,05$).

Eine pAVK wurde bei 1 (2,1%) Patient aus Gruppe I berichtet, in Gruppe II war der Anteil an Patienten mit pAVK mit 51 Fällen (6,3%) nicht signifikant höher ($p > 0,05$).

Ein Tumorleiden kam bei 3 (6,5%) Patienten aus Gruppe I und bei 59 (7,3%) Patienten aus Gruppe II ohne signifikanten Unterschied vor ($p > 0,05$).

Die Patientenverteilung nach übriger medizinischer Anamnese und anderen epidemiologischen Daten zeigte bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

Die demographischen Daten der Patienten und die Verteilung nach MADIT II-Kriterien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Anzahl der Patienten bezüglich ihrer medizinischen Anamnese

Anamnese und demographische Daten		MADIT II-Patienten (n=46)	Übrige Patienten (n=809)	P-Wert
Alter		62,6 \pm 13,4	63,5 \pm 11,7	n.s.
Geschlecht	m	32 (69,6%)	581 (71,8%)	n.s.
	w	14 (30,4%)	228 (28,2%)	n.s.
Diabetes mellitus		11 (23,9%)	207 (25,6%)	n.s.
Hypertonus		31 (67,4%)	514 (63,5%)	n.s.
HLP		20 (43,5%)	392 (48,5%)	n.s.
Niereninsuffizienz		11 (23,9%)	138 (17,1%)	n.s.
VHF anamnestisch		5 (10,9%)	38 (4,7%)	n.s.
VHF (EKG stationär)		2 (4,3%)	39 (4,9%)	n.s.
TIA/Apoplex		7 (15,2%)	50 (6,2%)	0,017
Nikotinabusus		28 (60,9%)	364 (45%)	0,036
Kardiovaskuläre Vorgeschichte (MI, PTCA, ACVB)		5 (10,9%)	143 (17,7%)	n.s.
Patientenanzahl mit QRS-Verbreiterung \geq 120 ms		15 (32,6%)	49 (6,1%)	0,001
mittlere QRS-Breite		115,6 \pm 28,4	95,7 \pm 17,7	0,001
pAVK		1(2,1%)	51(6,3%)	n.s.
Tumorleiden		3(6,5%)	59(7,3%)	n.s.

4.3 Indikationen zur ICD-Implantation bei Patienten mit STEMI

Alle 6 Patienten aus unserem Kollektiv mit nach MADIT-II-Kriterien implantiertem ICD erhielten diesen im Jahr 2004 (100% des gesamten Patientengutes und 28,5% aller ICD-Implantationen im Jahr 2004). Insgesamt vom 01.01.2001 bis 31.12.2005 wurden 117 ICD's implantiert, davon 21 (17,9%) bei Patienten nach STEMI, wobei 2 (1,7%) Patienten einen ICD außerhalb unserer Klinik erhielten (in Karlsburg und Wismar). Im Jahre 2004 erhielten 15 (71,5%) von 21 Patienten einen ICD nach den FDA-/AHA-/ACA- Leitlinien und 6 (28,5%) nach MADIT-II-Kriterien. Im Jahre 2005 erfolgte die Implantation eines ICD's nach MADIT-II-Kriterien bereits bei 8 (29,6%) Patienten. Diese Patienten sind in unsere Untersuchung nicht eingeschlossen. Weitere Patienten mit STEMI erhielten einen ICD wegen ventrikulärer Tachykardien.

In Tabelle 7 ist die Anzahl an Patienten mit implantiertem ICD nach Indikation und Implantationsjahr dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung der Patienten nach Implantationsjahr und Indikationen.

Jahr	ICD-Implantationen	Indikationen	
		Nach FDA-Guidelines	Nach MADIT II-Kriterien
2001	20	20	-
2002	25	25	-
2003	24	24	-
2004	21	15	6
2005	27	19	8
Gesamt	117	103	14

Die Indikationen zur ICD-Implantation und der Verlauf sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Indikationen zur ICD-Implantation bei Patienten mit STEMI und deren Verlauf

Patient	Myokardinfarkt (Jahr)	LV-EF in %	ICD-Implantation (Jahr/Ort)	Indikation zur ICD-Implantation	Tod
1	2001	-	2001 (Rostock)	susVT	nein
2	2001	32	2001 (Rostock)	susVT	nein
3	2001	69	2001 (Rostock)	EPU	nein
4	2001	38	2001 (Rostock)	EPU	nein
5	2001	35	2004 (Karlsburg)	susVT	ja/kardial bedingt
6	2002	30	2002 (Rostock)	EPU	nein
7	2002	44	2002 (Rostock)	EPU	nein
8	2003	28	2004 (Rostock)	nach MADIT II	nein
9	2003	30	2004 (Rostock)	nach MADIT II	nein
10	2003	35	2005 (Rostock)	EPU	nein
11	2004	-	1996 (Rostock)	VT	nein
12	2004	31	2004 (Rostock)	VT	nein
13	2004	20	2004 (Rostock)	nach MADIT II	ja/kardial bedingt
14	2004	57	2004 (Rostock)	VT	nein
15	2004	64	2004 (Rostock)	VT	nein
16	2004	30	2004 (Rostock)	VT	ja/kardial bedingt
17	2004	17	2004 (Rostock)	VT	nein
18	2004	29	2005 (Rostock)	nach MADIT II	nein
19	2004	27	2005 (Rostock)	nach MADIT II	nein
20	2004	25	2005 (Rostock)	nach MADIT II	nein
21	2004	25	2005 (Wismar)	VT	nein

4.4 EKG bei STEMI- Patienten

In unserer Untersuchung haben wir folgende EKG-Parameter analysiert: Herzrhythmus, ST-Strecken-Hebung oder –Senkung, Q-Waves, T-Negativierung, Blockbild (kompletter oder inkompletter RSB/ LSB), und QRS- Verbreiterung.

Bei 24 (3,0%) Patienten aus Gruppe II trat ein VHF nicht signifikant häufiger als bei 2 (2,2%) Patienten aus Gruppe I auf ($p>0,05$). In Gruppe Ia gab es keine Patienten mit VHF.

Q-Waves wurde bei 6 (13,0%) Patienten in Gruppe I und bei 130 (16,0%) Patienten in Gruppe II im EKG nachgewiesen ($p>0,05$).

T-Negativierungen wurden bei 24 (52,2%) Patienten aus Gruppe I, davon 3 Patienten der Gruppe Ia, und bei 328 (40,5%) Patienten aus Gruppe II im EKG nachgewiesen ($p>0,05$).

Die Verteilung der Blockbilder in beiden Gruppen zeigte mit Ausnahme des kompletten LSB's keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$): einen kompletten LSB beobachteten wir bei 8 (17,4%) Patienten in Gruppe I signifikant häufiger als bei 23 (2,8%) Patienten in Gruppe II ($p=0,001$). 2 (4,3%) Patienten mit komplettem LSB stammten aus Gruppe Ia. Ein inkompletter LSB war bei 2 (4,3%) Patienten der Gruppe I und bei 21 (2,6%) Patienten in Gruppe II ohne signifikanten Unterschied nachweisbar ($p<0,05$). Zusammengefasst wurde ein LSB (komplett und inkomplett) bei 12 (26,1%) Patienten in Gruppe I signifikant häufiger beobachtet: 12 (26,1%) Patienten vs. 53 (6,6%) Patienten in Gruppe II ($p=0,001$).

Ein kompletter RSB kam bei 3 (6,4%) Patienten aus Gruppe I nicht signifikant häufiger als bei 20 (2,5%) Patienten aus Gruppe II vor ($p>0,05$). Dagegen sahen wir in Gruppe II einen inkompletten RSB bei 30 (3,7%) Patienten, welches in der Gruppe I nicht vorkam.

Eine höhergradige AV-Blockierung II-III° wurde bei 4 (0,5%) Patienten in Gruppe II beobachtet und kam in Gruppe I nicht vor ($p>0,05$).

Einen signifikanten Unterschied zeigte die Anzahl an Patienten bezüglich der QRS-Breite: in Gruppe I war die mittlere QRS-Breite mit $115,6 \pm 28,4$ ms. signifikant höher als in Gruppe II, in der die mittlere QRS-Breite $95,7 \pm 17,7$ ms betrug ($p=0,001$).

4.5 Gefäßerkrankungstypen

Der Gefäßerkrankungstyp wird in Anbetracht der Anzahl der befallenen großen Gefäße (RIVA, RCX, RCA) oder eines wesentlichen Seitenastes eines Hauptgefäßes mit Stenosegrad $>50\%$ angenommen (118).

Die Häufigkeit des Vorkommens von 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Die Patientenverteilung in Anbetracht der Koronarmorphologie und Behandlungsstrategie

		MADIT II-Patienten (n=46)	Übrige Patienten (n=809)	p-Wert
Koronarstatus	Keine Stenose	-	6 (0,7%)	n.s.
	1-GE	22 (47,8%)	427 (52,8%)	n.s.
	2-GE	16 (34,8%)	211 (26,1%)	n.s.
	3-GE	8 (17,4%)	142 (17,6%)	n.s.
	Unbekannt	-	23 (2,8%)	n.s.
Vorderwandinfarkt		23 (50%)	315 (38,9%)	n.s.
Behandlungsstrategie	konservativ	2 (4,3%)	51 (6,3%)	n.s.
	Intervention	44 (95,7%)	758 (93,7%)	n.s.

Die Anzahl an Patienten mit 1-GE war in Gruppe I mit 47,8% nicht signifikant ($p < 0,05$) niedriger als in Gruppe II mit 52,8%. Die Patienten mit 2-GE sind nicht signifikant häufiger in Gruppe I mit 34,8% gegen 26,1% in Gruppe II ($p > 0,05$). Der Anteil an Patienten mit 3-GE ist in beiden Gruppen fast identisch: 17,4% vs. 17,6% ($p > 0,05$). Aus der Patienten Gruppe Ia (n=6), die die MADIT-II-Kriterien erfüllte, hatte 1 Patient eine 1-GE, 2 Patienten hatten eine 2-GE und 3 Patienten eine 3 GE.

Bei der Behandlungsstrategie der Patienten der Gruppen I und II bestand ebenfalls kein nennenswerter Unterschied: 2 (4,3%) Patienten aus Gruppe I erhielten eine konservative Therapie und 44 (95,7%) Patienten eine interventionelle. In Gruppe II wurden entsprechend 51 (6,3%) Patienten konservativ behandelt und bei 758 (93,7%) Patienten erfolgte eine interventionelle Therapie ($p > 0,05$). Auffallend ist die zunehmende Patientenanzahl von 2001 bis 2004, die eine interventionelle Therapie erhielt. Tabelle 10 und die Abbildungen 4 und 5 zeigen den Anteil an interventionellen Therapien bei Patienten mit STEMI.

Tabelle 10: Anteil der Reperfusionstherapie bei Patienten mit STEMI

Aufnahmejahr	Therapie	Gesamt (n=855)	MADIT II-Patienten (n=46)	Übrige Patienten (n=809)	p-Wert
2001 (n=173)	Reperfusion	155 (89,6%)	10 (21,7%)	145 (17,9%)	n.s.
	konservativ	18 (10,4%)	-	18 (2,2%)	n.s.
2002 (n=197)	Reperfusion	185 (93,9%)	9 (19,6%)	176 (21,8%)	n.s.
	konservativ	12 (6,1%)	1 (2,2%)	11 (1,4%)	n.s.
2003 (n=232)	Reperfusion	214 (92,2%)	11 (23,9%)	203 (25,1%)	n.s.
	konservativ	18 (7,8%)	1 (2,2%)	17 (2,1%)	n.s.
2004 (n=253)	Reperfusion	248 (98%)	14 (30,4%)	234 (28,9%)	n.s.
	konservativ	5 (2%)	-	5 (0,6%)	n.s.
Gesamt (n=855)	Reperfusion	802 (93,8%)	44 (95,7%)	758 (93,7%)	n.s.
	konservativ	53 (6,2%)	2 (4,3%)	51 (6,3%)	n.s.

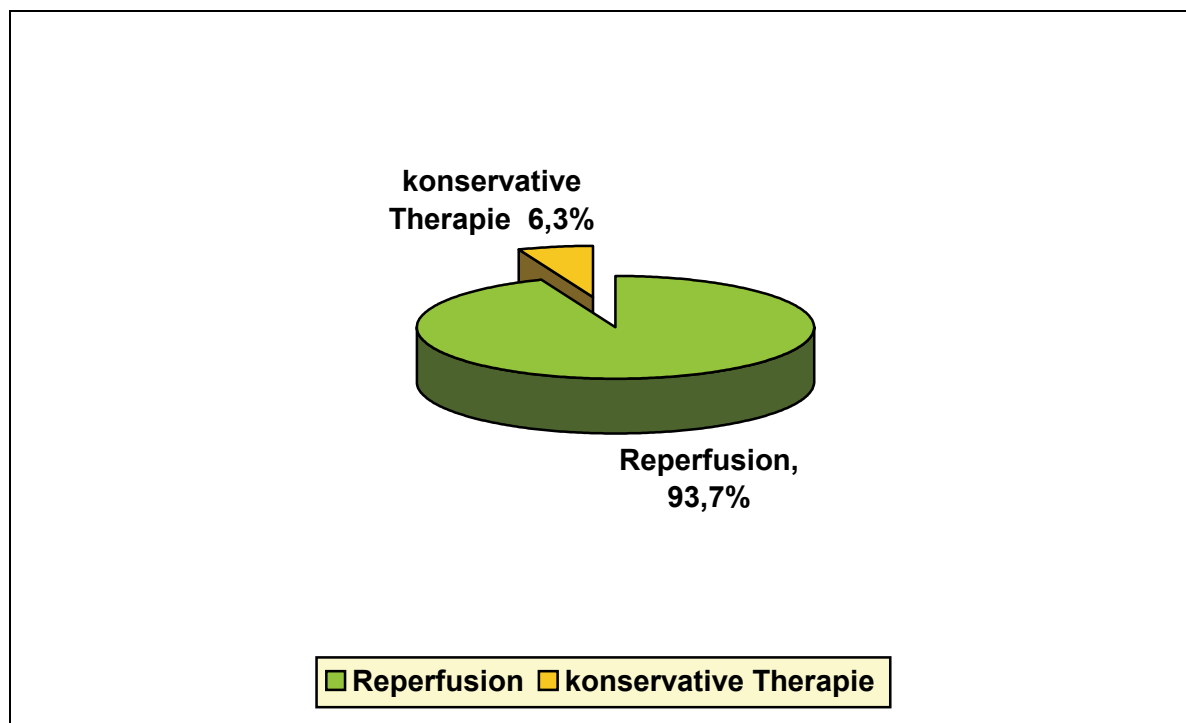


Abb 4. Anteil der Reperfusionstherapie bei Non-MADIT- Patienten (n=809)

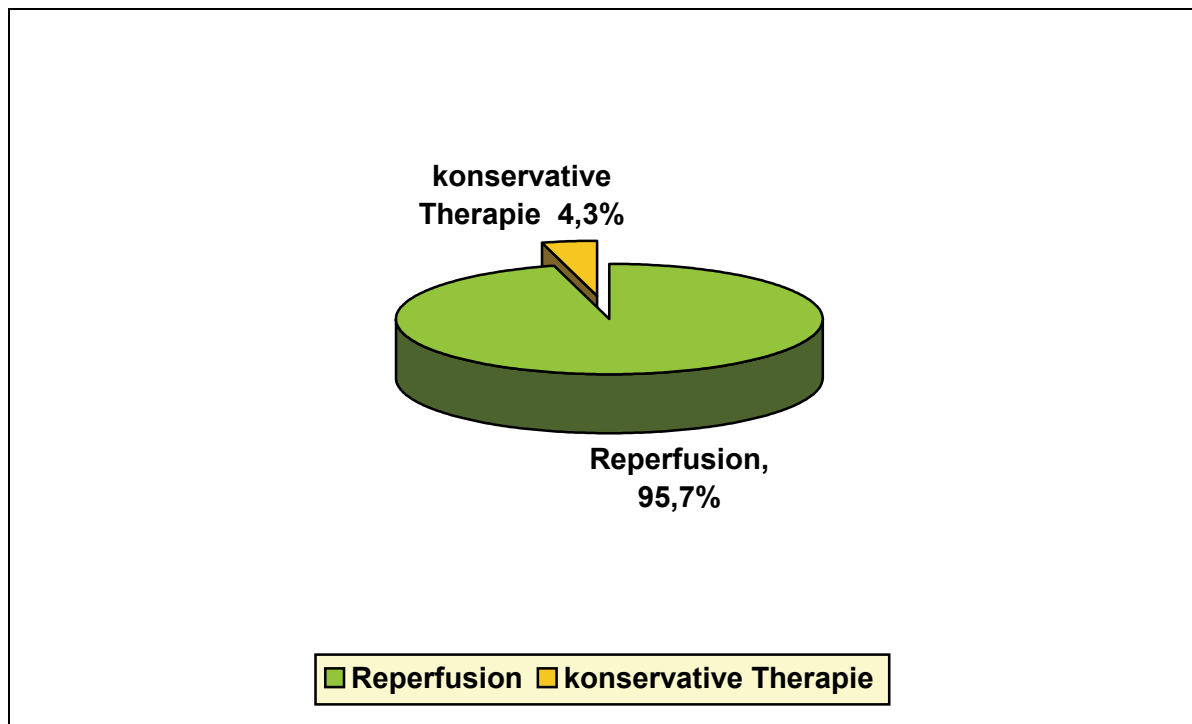


Abb 5. Anteil der Reperfusionstherapie bei MADIT- Patienten (n=46)

4.5.1 Infarkt- /PTCA-Gefäß

Der RIVA als Infarkt-/PTCA-Gefäß kam bei 23 (50%) Patienten in Gruppe I nicht signifikant häufiger vor als bei 315 (38,9%) Patienten in Gruppe II ($p>0,05$). Die RCA als Infarktgefäß war in Gruppe II bei 273 (33,7%) Patienten tendenziell häufiger vertreten als bei 8 (17,4%) Patienten in Gruppe I ($p=0,022$). Der RCX als Infarktgefäß zeigte 109 (13,5%) Patienten aus Gruppe I und 8 (17,4%) Patienten aus Gruppe II ohne signifikante Unterschiede ($p>0,05$). In Gruppe II erfolgte bei 12 (1,5%) Patienten eine Rekanalisation des Koronarbypasses und in einem Fall (0,1%) eine Rekanalisation des LCA-Hauptstammes. In Gruppe I erfolgte weder eine Bypass-Rekanalisation noch eine LCA-PTCA ($p>0,05$). Bei 6 (13,0%) Patienten aus Gruppe I und 53 (6,5%) aus Gruppe II wurden in gleicher Sitzung 2 oder mehr Gefäße dilatiert ($p>0,05$). RIVA plus RCX als Infarktgefäße waren in Gruppe I mit 5 (10,9%) Patienten vs. 19 (2,3%) Patienten in Gruppe II signifikant häufiger beteiligt ($p=0,001$).

Bei allen Patienten aus Gruppe I wurde eine Koronaroangiographie durchgeführt. Bei 23 (2,8%) Patienten aus Gruppe II erfolgte keine Koronaroangiographie. Bei 11

(1,3%) Personen aus Gruppe II wurde dabei die Indikation zur Bypass-OP gestellt. Bei 1 (2,2%) Patient aus Gruppe Ia mit einer 3-GE erfolgte eine ACVB-Versorgung am 18. Tag nach Index-PTCA. In Gruppe Ib erfolgte bei einem Patient eine Lysetherapie mit nachfolgender elektiver PTCA. Eine PTCA war bei 2 (4,3%) Patienten aus Gruppe Ib frustan.

In Gruppe II (Non-MADIT-Patienten) erhielten 758 (93,7%) Patienten eine PTCA. Eine erfolgreiche Lysetherapie ohne anschließender PTCA gelang bei 4 Patienten (0,5%) aus Gruppe II, wobei 1 Patient zu späterem Zeitpunkt zur Not-ACVB verlegt wurde. Eine Lysetherapie mit anschließender PTCA erhielten in Gruppe II 20 (2,5%) Patienten. Eine frustane PTCA verlief bei 17 (2,1%) Patienten in Gruppe II.

Die Verteilung der Patienten nach Therapieverfahren (Lysetherapie, PCI, ACVB, konservative Therapie) wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Therapieverfahren bei STEMI-Patienten

Therapie	MADIT-Patienten	Übrige Patienten	gesamt
konservativ gesamt/keine PCI/Lyse ohne PCI	2 (2,2%)	51 (6,3%)	53
PCI	41 (89,1%)	716 (88,5%)	757
Lysetherapie	1 (2,2%)	4 (5%)	5
Lyse+PCI	1 (2,2%)	20 (2,4%)	21
Lyse+ACVB	0	1 (0,1%)	1
PCI+ACVB	-	8 (0,8%)	8
PCI frustan	2 (4,4%)	17 (2,1%)	19
ACVB	1 (2,2%)	8 (1%)	9
gesamt	46	809	855

Die angiographischen Daten der Patienten mit STEMI sind in Tabelle 12 zusammengefasst (Kumulativdaten der diagnostischen und interventionellen Koronaroangiographien).

Tabelle 12: Patientenverteilung in Anbetracht des Infarkt-/PCI-Gefäßes:

Infarkt/PCI-Gefäß		Patientenkollektiv				p-Wert
		Gruppe I (n=46)		Gruppe II (n=809)		
HS		0 (0,0%)		12 (1,5%)		n.s.
RIVA		23 (50%)		315 (38,9%)		n.s
RCX		8 (17,4%)		109 (13,5%)		n.s.
RCA		8 (17,4%)		273 (33,7%)		0,022
Venen-Bypass		0 (0,0%)		12 (1,5%)		n.s
Mehr- gefäßserkrankung/PCI	RCA+RCX	6 (13,0%)	0 (0,0%)	56 (6,7%)	14 (1,7%)	n.s
	RIVA+RCX		5 (10,8%)		19 (2,3%)	0,001
	RIVA+RCA		1 (2,2%)		15 (1,9%)	n.s
	3 GE		0 (0,0%)		7 (0,7%)	n.s
	LCA+RCA+HS		0 (0,0%)		1 (0,1%)	n.s

4.6 Myokardinfarktgröße

Analysiert wurden die kardialen Biomarker CK und CK-MB mit maximalen Werten im Verlauf. Als Normbereich ist festgelegt: CK 0-190 U/l bei Männer und 0-170 U/l bei Frauen, CK-MB 4-28 U/l bei Männer und Frauen.

Die maximalen CK- Werte bei KH-Aufnahme waren signifikant höher bei den Patienten der Gruppe I: 3933 U/l vs. 2354 U/l ($p=0,002$). Der CK-MB-Wert war auch in Gruppe I mit 431 U/l signifikant höher als in Gruppe II, wobei der mittlere CK-MB-Wert 219 U/l betrug ($p=0,001$).

In Gruppe Ia (MADIT-Patienten mit ICD) war der mittlere CK-Wert mit 2906 U/l nicht signifikant niedriger als mit 4047 U/l in Gruppe Ib (MADIT-Patienten ohne ICD) ($p>0,05$). Der mittlere CK-MB-Wert war im Gegenteil nicht signifikant höher in Gruppe Ia als in Gruppe Ib: 468 U/l vs. 429 U/l ($p>0,05$).

Die Verteilung der Patienten in den Gruppe I und II in Anbetracht des maximalen CK-Werts wird in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Die Verteilung der Patienten der Gruppe I und Gruppe II in Anbetracht des maximalen CK-Werts

maximaler CK-Wert	Patientenkollektiv		p-Wert
	Gruppe I (n=46)	Gruppe II (n=809)	
< 500 U/l	7 (15,2%)	146(18,0%)	n.s.
500-1000 U/l	5(10,8%)	140 (17,4%)	n.s.
>1000 U/l	34 (74%)	512 (63,3%)	n.s.
nicht bestimmt	0(0,0%)	11 (1,3%)	n.s.
mittlerer Wert	3933 U/l	2354 U/l	p=0,002

In Gruppe Ia (n=6) hatten 2 Patienten einen CK-Wert unter 500 U/l und die übrigen 4 Patienten ≥ 1000 U/l. In Gruppe Ib (n=40) hatten 4 Patienten einen CK-Wert unter 500 U/l, 5 Patienten zwischen 500 und 1000 U/l und die übrigen 31 Patienten über 1000 U/l. Somit war die Prävalenz eines schweren Myokardschadens auffällig in Gruppe I und die eines leichten bis mittleren Myokardschadens in Gruppe II.

4.7 Stationärer Verlauf bei Patienten mit STEMI

Hinsichtlich des stationären Verlaufs wiesen die MADIT II-Patienten eine kardiale Dekompensation hochsignifikant häufiger ($p=0,001$) als übrige Patienten auf: 11 (23,9%) vs. 69 (8,6%). Ansonsten traten Re-Myokardinfarkt, kardiogener Schock, Blutung, akutes Nierenversagen, Apoplex und hypoxischer Hirnschaden in beiden Subgruppen ohne signifikanten Unterschied auf ($p>0,05$). Während des stationären Verlaufs verstarben 58 (6,8%) von 855 Patienten. Im Jahre 2001 verstarben 18 (10,4%) von 173 Patienten, im Jahre 2002 12 (6,1%) von 197 Patienten und 2003 verstarben 9 (3,9%) von 232 Patienten, im Jahr 2004 verstarben 19 (7,5%) von 253

Patienten.

Tabelle 14 zeigt die Komplikationen im stationären Verlauf bei Patienten mit STEMI hinsichtlich der Verteilung nach MADIT II-Kriterien.

Tabelle 14: Komplikationen im stationären Verlauf bei Patienten mit STEMI, Verteilung nach MADIT II-Kriterien.

Komplikationen	MADIT II-Patienten (n=46)	Übrige Patienten (n=809)	p-Wert
Kard. Dekompensation	11 (23,9%)	69 (8,6%)	0,001
Re-Myokardinfarkt	2 (4,4%)	6 (0,7%)	n.s.
Kardiogener Schock	1 (2,2%)	45 (5,6%)	n.s.
Blutung	-	23 (2,9%)	n.s.
akutes Nierenversagen	-	23 (2,9%)	n.s.
Apoplex	1 (2,2%)	5 (0,6%)	n.s.
hypoxischer Hirnschaden	-	13 (1,6%)	n.s.

4.8 Medikation bei KH-Entlassung bzw. Verlegung

Es wurden folgende Medikamentengruppen bei Entlassung zusammengefasst: Betablocker, ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, CSE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Diuretika, Digitalis, fraktioniertes und unfraktioniertes Heparin, Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel), α -Antagonisten, Nitrate, Amiodaron und Vitamin-K-Antagonisten. Signifikant höher ($p=0,001$) bekamen die Patienten aus Gruppe I ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten: 42 (91,3%) vs. 558 (73,8%) der Patienten aus Gruppe II, Digitalis bekamen 13 (28,3%) Patienten in Gruppe I vs. 67 (8,9%) Patienten in Gruppe II ($p=0,001$), Diuretika haben 26 (56,5%) Patienten in Gruppe I vs. 161 (21,3%) Patienten in Gruppe II erhalten ($p=0,001$), Heparin (fraktioniert oder unfraktioniert) wurde hauptsächlich bei KH-Verlegung den 7 (15,2%) Patienten der Gruppe I vs. 64 (7,8%) Patienten der Gruppe II tendenziell häufiger verabreicht ($p=0,081$), und Vitamin K-Antagonisten erhielten 3 (6,5%) Patienten der Gruppe I vs. 12 (1,6%) Patienten der Gruppe II signifikant häufiger ($p=0,011$). Die β -Blocker, CSE-Hemmer und Ca-Antagonisten waren in beiden Gruppe gleich verteilt ($p>0,05$): jeweils 41 (89,1%) vs. 675 (89,3%), 37 (80,4%) vs. 603 (74,5%) und 2 (6,5%) vs. 29 (3,6%). Es scheint auch eine nicht signifikante Prävalenz von α -Antagonisten in Gruppe I bei 1 (2,1%) Patienten vs. 7 (0,86%)

Patienten in Gruppe II anwesend zu sein ($p>0,05$).

Die Patienten aus Gruppe I wurden tendenziell häufiger ($p=0,081$) antithrombotisch bzw. antikoagulatorisch mit Heparin bzw. LWMH (16,8% vs. 8,5%) behandelt. Der Einsatz von ASS und ADP-Rezeptorantagonisten (Ticlopidin oder Clopidogrel) zur Vermeidung einer akuten bzw. subakuten Stentthrombose wird in vielen Studien empfohlen (24, 77, 88). In unserem Patientenkollektiv erhielten ASS (97% vs. 95,5%) und ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel oder Ticlopidin) (94,6% vs. 96,1%) die Patienten der Gruppen I und II ohne signifikanten Unterschied ($p>0,05$). Insgesamt wurden 66 (7,7%) Patienten unmittelbar nach der Koronaroangiographie in periphere Krankenhäuser verlegt, in denen als Antikoagulationstherapie entweder fraktioniertes/unfraktioniertes Heparin oder GP IIa/IIIb-Antagonisten verabreicht wurden, so dass der Bedarf an ASS/Clopidogrel/Ticlopidin-Medikation nicht bestand. Dadurch sei die nicht 100%ige Abdeckung der Patienten mit ASS und ADP-Rezeptorantagonisten zu erklären, die ansonsten zu erwarten wäre.

Die medikamentöse Therapie der Patienten mit STEMI bei KH-Entlassung bzw. -Verlegung ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit STEMI bei KH-Entlassung bzw. -Verlegung

Medikamentengruppe	Patienten mit STEMI, die aus dem KH Uni-Rostock entlassen bzw. verlegt wurden		p-Wert
	Gruppe I (n=46)	Gruppe II (809)	
β-Blocker	41 (89,1%)	675 (89,3%)	n.s.
ACE-Hemmer/AT1-Blocker	42 (91,3%)	558 (73,8%)	0,001
CSE-Hemmer	37 (80,4%)	603 (74,5%)	n.s.
Ca-Antagonisten	2 (6,5%)	29 (3,6%)	n.s.
Diuretika	26 (56,5%)	161 (21,3%)	0,001
Digitalis	13 (28,3%)	67 (8,9%)	0,001
Clopidogrel	44 (94,6%)	712 (95,5%)	n.s.
Heparin (fraktioniert und unfraktioniert)	7 (15,2%)	64 (7,8%)	0,081
ASS	42 (91,3%)	710 (87,8%)	n.s.
α-Antagonisten	1 (2,1%)	7 (0,86%)	n.s.
Nitrate	1 (2,1%)	17 (2,1%)	n.s.
Amiodarone	0 (0,0%)	6 (0,6%)	n.s.
Vit. K- Antagonisten	3 (6,5%)	12 (1,6%)	0,011

5 Posthospitalare Beobachtung von STEMI-Patienten

5.1 Follow-up bei STEMI-Patienten

Das mittlere Nachsorgeintervall betrug in der Gruppe der MADIT-II-Patienten $749 \pm 359,3$ Tage und in der Gruppe der Non-MADIT-Patienten $691 \pm 419,8$ Tage. Das Schicksal von 15 (1,7%) Patienten gelang es nicht zu verfolgen.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten mit STEMI in der Nachbeobachtungsphase Re-Myokardinfarkt und Apoplex erfasst. Die Anzahl an Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in beiden Gruppen ist ohne signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) und wird in Gruppe I mit 6 (13,0%) Patienten und in Gruppe II mit 62 (7,7%) Patienten angegeben.

Bei den Koronarangiographien konnte eine KHK-Progression bei 9 (19,6%) Patienten aus Gruppe I und bei 121 (15%) der Patienten aus Gruppe II diagnostiziert werden ($p > 0,05$).

Eine Rehospitalisationsrate aufgrund eines kardialen Geschehens war in Gruppe I mit 11 (23,9%) Patienten signifikant höher als in Gruppe II, in der 81 (11,5%) Patienten rehospitalisiert worden sind ($p = 0,012$).

In Tabelle 16 sind LV-EF-Werte, NYHA-Stadium, mittleres Nachsorgeintervall und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit STEMI aus beiden Gruppen zusammengefasst.

Tabelle 16: LV-EF, NYHA, mittleres Nachsorgeintervall und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit STEMI

		MADIT II-Patienten (n=46)	Non-MADIT Patienten (n=809)	p-Wert
LV-EF im Verlauf		$26,2 \pm 3,8$	$56,8 \pm 13,7$	0,001
NYHA-Stadien	Mittl.	$2,8 \pm 1,7$	$2,7 \pm 2,1$	0,056
	\geq II	29 (74,4%)	296 (47,3%)	0,001
Mittl. Nachsorgeintervall		$749,1 \pm 359,3$	$691,5 \pm 419,8$	n.s.
Kardiovaskuläre Ereignisse (Apoplex/Re-MI)		6 (13,0%)	62 (7,7%)	n.s.
KHK-Progress		9 (19,6%)	121 (15%)	n.s.
Re-Hospitalisation, kardiale Ursache		11 (23,9%)	81 (11,5%)	0,012

5.1.1 LV-Pumpfunktion

In großen Studien ist ersichtlich, dass die zunehmende LV-Pump-Insuffizienz die wesentliche Determinante zur kardiovaskulären Mortalität darstellt (62) und die Evaluierung der LV-Funktion nach akutem MI zur Basisdiagnostik gehört (80). Die LV-Pumpfunktion wurde mittels einer Ventrikulographie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung oder transthorakaler Echokardiographie beurteilt.

Als Normalwert wird eine Ejektionsfraktion $\geq 60\%$ angenommen und die Schweregradeinteilung der systolischen LV-Dysfunktion wird in Tabelle 17 dargestellt (141, 142).

Tabelle 17: Einteilung der linksventrikulären Dysfunktion

LV-Dysfunktion	LV-EF
keine	$>60\%$
leicht	50-60%
mittelgradig	35-50%
schwer	$\leq 35\%$

Da ein EF-Wert von $\leq 30\%$ zu den Einschlusskriterien für MADIT-II-Patienten gehört, zeigen sich erwartungsgemäß statistisch signifikant niedrigere EF-Werte in Gruppe I mit $26,2 \pm 3,8\%$ gegen $56,8 \pm 13,7\%$ in Gruppe II ($p=0,001$). Dieses korreliert auch mit dem NYHA-Stadium, wobei ein NYHA-Stadium \geq II signifikant höher in Gruppe I vorkam ($p=0,001$) und das mittlere NYHA-Stadium in Gruppe I mit $2,8 \pm 1,7$ tendenziell häufiger war als in Gruppe II mit $2,7 \pm 2,1$ ($p=0,056$).

5.1.2 Herzinsuffizienz (Einleitung in die NYHA-Stadien)

Die Lebensqualität der Patienten nach akutem MI wurde mittels des Ausmaßes der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. der NYHA-Stadium-Graduierung beurteilt (110).

29 (74,4%) Patienten aus Gruppe I und 296 (47,3%) Patienten aus Gruppe II

befanden sich in NYHA-Stadium \geq II ($p=0,001$), und der mittlere NYHA-Wert betrug $2,8 \pm 1,7$ und $2,7 \pm 2,1$ ($p=0,056$). In Gruppe Ia ($n=6$) war 1 Patient mit NYHA-Stadium I und jeweils 2 Patienten im NYHA-Stadium II und III. 1 Patient ist verstorben. Ein NYHA-Stadium IV war in dieser Gruppe nicht aufgetreten. In Gruppe Ib ($n=40$) mit dem NYHA I-Stadium waren 9 (22,5%) Patienten, mit NYHA-Stadium II 13 (32,5%) und mit NYHA-Stadium III 10 (25%) Patienten. 2 (5%) Patienten aus dieser Gruppe hatten NYHA-Stadium IV. 5 Patienten aus Gruppe Ib waren verstorben und bei 1 Person konnte keine Anamnese bezüglich der NYHA-Klasse erhoben werden.

In Gruppe II ($n=809$) ein NYHA-Stadium I zeigten 328 (40,5%) Patienten, ein NYHA-Stadium II und NYHA-Stadium III jeweils 228 (28,2%) Patienten und 69 (8,5%) Patienten, und die Anamnese eines NYHA-Stadiums II bis III Stadiums war bei 5 (0,6%) Patienten erhoben. NYHA-Stadium IV war in Gruppe II (Non-MADIT-Patienten) nicht aufgetreten. Die NYHA-Anamnese bei 46 (5,7%) Patienten aus Gruppe II gelang es nicht zu erheben.

In den Abb. 6 und 7 ist die Verteilung der Patienten in beiden Gruppe nach NYHA-Klassifikation dargestellt.

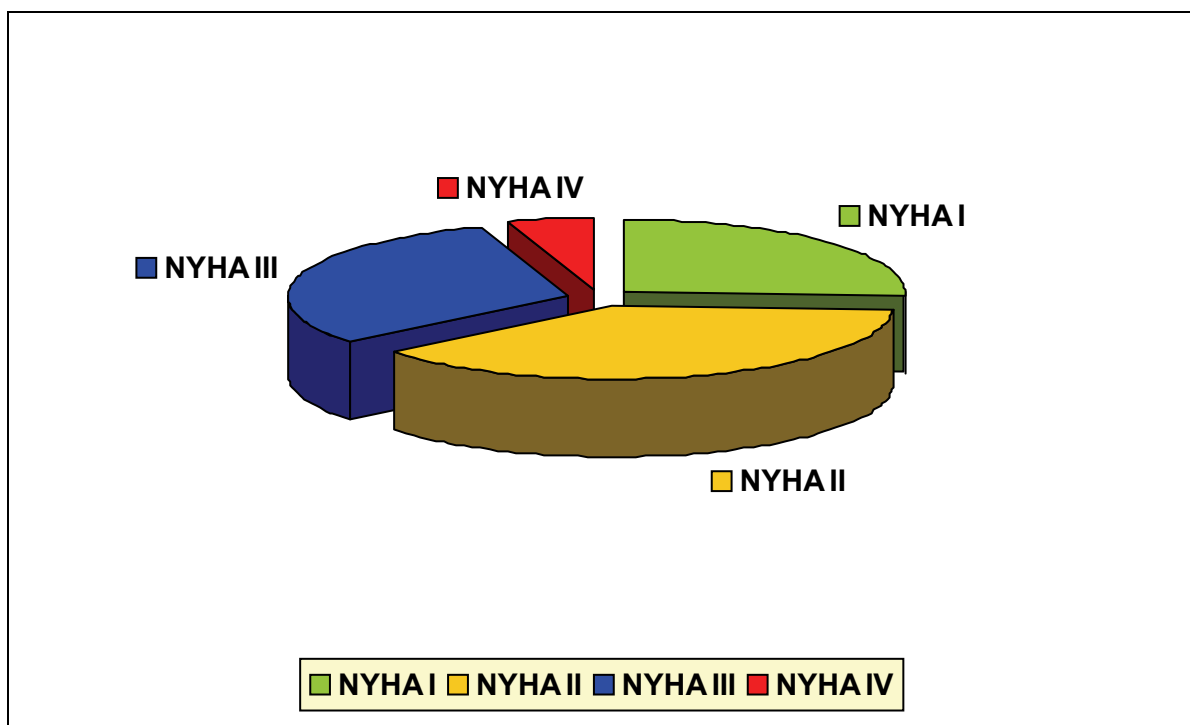


Abb. 6: NYHA-Stadien bei MADIT-Patienten (Gruppe I)

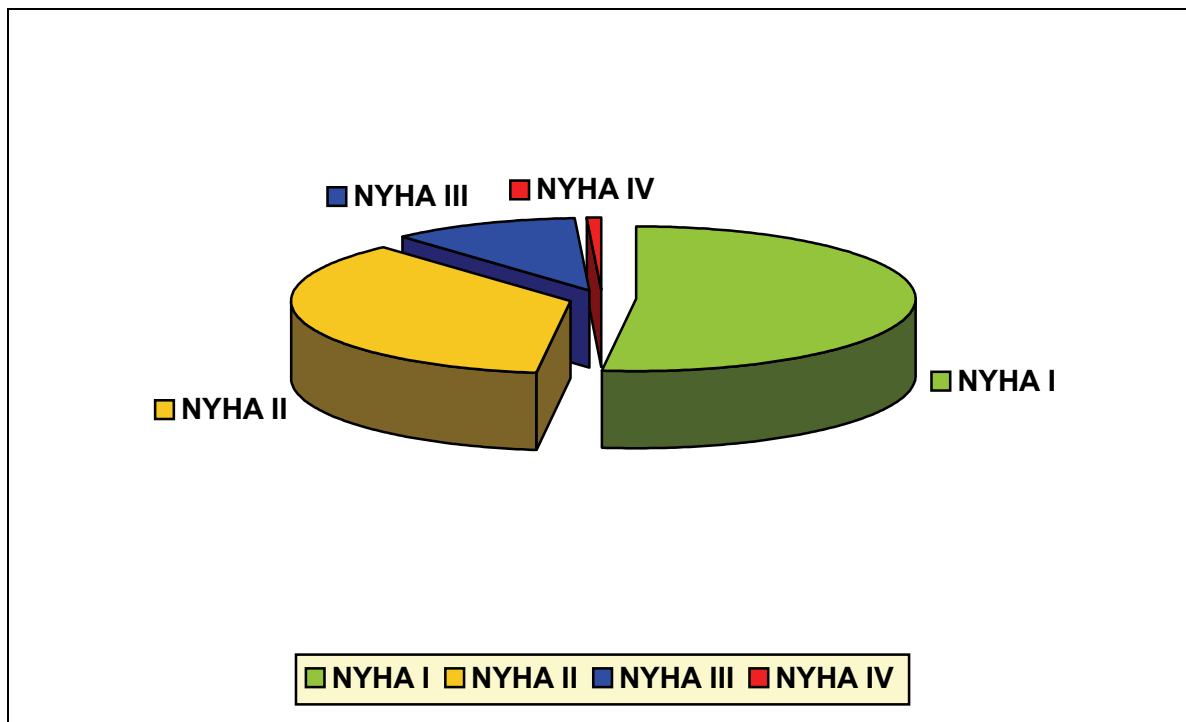


Abb. 7: NYHA-Stadien bei Non- MADIT-Patienten (Gruppe II)

5.1.3 Re-Myokardinfarkt, VT und kardiale Dekompensation

Re-Myokardinfarkt als Ursache für eine Rehospitalisation war in Gruppe I bei 2 (4,7%) Patienten nicht signifikant höher aufgetreten als in Gruppe II, wo lediglich 8 (0,98%) Patienten mit Re-Myokardinfarkt stationär aufgenommen wurden ($p > 0,05$). VT als Ursache für eine Wiederaufnahme gab es in Gruppe I nicht. In Gruppe II wurden 4 (0,5%) Patienten wegen einer VT aufgenommen.

Es erfolgten keine Wiederaufnahmen bei Patienten aus Gruppe I mit kardiogenem Schock bzw. Lungenödem, aber aus Gruppe II wurden 1 (0,12%) und 3 (0,37%) Patienten rehospitalisiert ($p > 0,05$).

5.1.4 Schlaganfälle und Blutungen

In unserem Patientenkollektiv erlitten 1 Patient (2,2%) aus Gruppe I und 5 Patienten (0,6%) aus Gruppe II einen Schlaganfall ($p > 0,05$). 13 Patienten der Gruppe II (1,6%) haben nach Reanimation, die bei 67 (9,3%) von insgesamt 73 Patienten der Gruppe

II mit Killip-Klasse IV (91,7%) durchgeführt wurde, einen hypoxischen Hirnschaden davongetragen. Eine Reanimation in Gruppe I erfolgte bei 4 (8,6%) von insgesamt 5 Patienten mit Killip-Klasse IV (80,0%), jedoch ohne zerebrale Komplikationen ($p>0,05$).

6 Mortalität bei STEMI-Patienten

In unserem Patientenkollektiv wurden sowohl Krankenhaus als auch posthospital Mortalität im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2004 untersucht.

In Tabelle 18 wird die Mortalität bei Patienten mit STEMI, verteilt nach Jahr und nach MADIT-Kriterien, zusammengefasst.

Tabelle 18: Die Mortalität der Patienten mit STEMI, verteilt nach Jahr und MADIT-Kriterien;

Mortalität		Aufnahmejahr				
		2001 (n=173)	2002 (n=197)	2003 (n=232)	2004 (n=253)	Gesamt
Stationär		18 (10,4%)	12 (6,1%)	8 (3,9%)	18 (7,5%)	56 (6,5%)
Im Verlauf	MADIT II-Patienten (n=46)	1	2	1	4	8 (17,3%)
	Übrige Patienten (n=809)	22	17	26	18	83 (10,3%)
Gesamt		41 (23,7%)	31 (15,7%)	35 (15,1%)	41 (16,2%)	148 (17,3%)

6.1 Die Krankenhaus-Mortalität

Die Gesamtmortalität in unserem Patientengut betrug 17,3% (n=148). Im Jahre 2001 verstarben 41 (23,7%) Patienten, 2002 31 (15,7%) Patienten, 2003 35 (15,1%) Patienten und im Jahre 2004 41 (16,2%) Patienten. Der Anteil an der im Krankenhaus verstorbenen Patienten lag bei 6,5% (n=56).

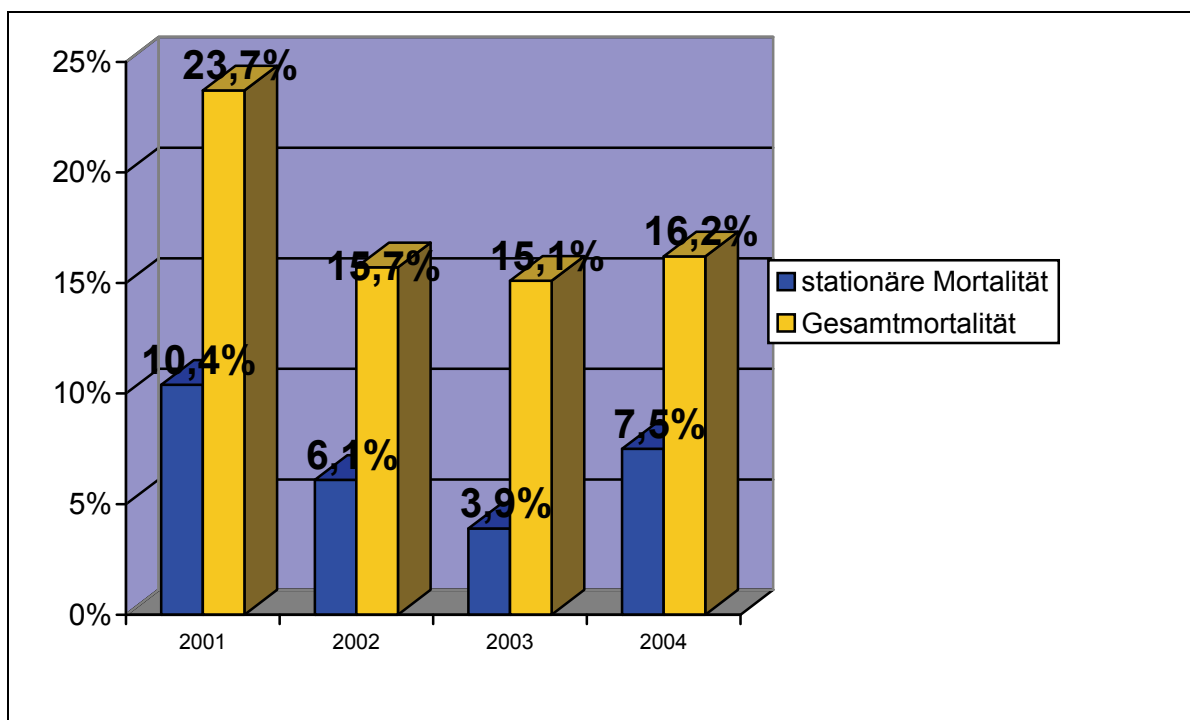
Alle Patienten aus Gruppe I wurden aus dem Krankenhaus entlassen. 56 (6,5%) Patienten der Gruppe II verstarben während des stationären Aufenthaltes, wobei als Todesursache in dieser Gruppe hauptsächlich kardiogener Schock- bei 19 (33,9%) Patienten und akute Linksherzinsuffizienz bei 20 (35,7%) Patienten angegeben wurden. Der Anteil an nichtkardialen Todesfällen in Gruppe II mit 7 (12,5%) Patienten im Vergleich zu den nichtkardialen Todesfällen mit 49 (87,5%) Patienten

war nicht signifikant niedriger ($p > 0,05$). 2 (3,7%) Patienten erlitten einen Re-Myokardinfarkt. Bei 3 (5,3%) verstorbenen Patienten konnte vorher keine Koronaroangiographie durchgeführt werden, 1 Patient starb in Tabula.

An einer Pneumonie verstarben 2 (3,5%) Patienten, wobei in einem Fall die Pneumonie mit einer schweren Sepsis einherging. 1 Patient entwickelte eine schwere gastrointestinale Blutung, 1 Patientin mit bekannter Tumorerkrankung verstarb infolge des Grundleidens. 1 weiterer Patient verstarb an einem Ileus. Bei einem Patient hatte sich infolge der rezidivierenden VT und mehrfachen Reanimationen ein hypoxischer Hirnschaden entwickelt, dem der Patient noch während des stationären Aufenthaltes erlag. Aufgrund fehlender Dokumentation war die Todesursache eines Patienten nicht nachvollziehbar.

20 (35,7%) von 56 Patienten verstarben am ersten Tag des KH-Aufenthaltes. Nach KH-Aufnahme innerhalb von 30 Tagen nach akutem MI verstarben 53 (94,6%) Patienten.

Abb. 8 zeigt die stationäre Mortalität in Bezug auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit STEMI.



Die Abb. 8: Gesamt- und stationäre Mortalität bei Patienten mit STEMI, Verteilung nach Jahr

Tabelle 19 zeigt die Todesursachen der Patienten aus Gruppe I und aus Gruppe II während der Index-Hospitalisierung.

Tabelle 19: Mortalität bei Patienten mit STEMI während der Index-Hospitalisierung:

Mortalitätsursache		Gruppe I (n=46)	Gruppe II (n=809)
kardiale	Re-Myokardinfarkt	-	2
	Herzstillstand	-	1
	akute Linksherzinsuffizienz	-	20
	Lungenembolie	-	1
	Kardiogener Schock	-	19
	rhythmogen	-	4
	Endokarditis	-	1
	Myokardruptur	-	1
nicht kardiale	Pneumonie	-	2
	Tumorerkrankung	-	1
	hypoxischer Hirnschaden	-	1
	gastrointestinale Blutung	-	1
	Ileus	-	1
	unbekannt	-	1
gesamt		-	56

6.2 Posthospitalale Mortalität

Nach KH-Entlassung verstarben insgesamt 91 (10,7%) Patienten. In Gruppe I verstarben 8 (17,3%) und in Gruppe II 83 (10,3%) Patienten ohne signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Alle 8 Patienten der Gruppe I verstarben aufgrund einer

kardialen Ursache. Bei 7 (8,4%) Patienten aus Gruppe II liegt hinsichtlich der Todesursache keine Information vor.

Im 1,9±1,1-Jahres-Follow-up ist über den Tod von 3 (14,3%) von 21 Patienten mit STEMI und implantiertem ICD, davon 1 Patient mit nach MADIT-II-Kriterien implantiertem ICD, berichtet worden, jeweils aufgrund kardialer Ursachen.

Dieser 69-jähriger Patient aus Gruppe Ia verstarb an kardiogenen Schock nach 148 Tagen nach STEMI und 4 Tage nach ICD-Implantation, und zeigte im Verlaufe die niedrigste EF (20%). 2 Patienten aus Gruppe Ib, die später verstarben, wurden im Verlauf erneut stationär aufgenommen: 1 Patient aufgrund des neu aufgetretenen VHF's und 1 Patient mit Indikation zur Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers. 3 (6,5%) Patienten aus Gruppe Ib verstarben infolge eines Re-Myokardinfarktes, jeweils am 106., 120. und 899. Tag nach dem Index-Infarkt-Ereignis. Bei einem von diesen Patienten, wie oben bereits erwähnt, wurde ein Zweikammer-Schrittmacher auswärts implantiert. Die 5 aus 7 verstorbenen Patienten aus Gruppe Ib erlebten keine Rehospitalisation aufgrund kardialer Ereignisse. 1 Patient davon erlitt im Februar 2005 einen Apoplex. Bei ihm wurde zusätzlich ein neu aufgetretenes VHF diagnostiziert.

Bei den übrigen Patienten der Gruppe MADIT-II-Patienten wurden folgende Todesursachen angegeben: bei 3 (6,5%) Patienten lag eine akute Linksherzinsuffizienz vor, bei 1 (2,2%) Patient wurde ein plötzlicher Herztod angegeben, 1 (2,2%) Patient hatte bereits während des stationären Aufenthaltes mehrfache Reanimationen überlebt und verstarb letztendlich an Kammerflimmern nach frustraner Reanimation (rhythmogener Tod).

Die 2 Non-MADIT-Patienten mit implantiertem ICD (alle erhielten einen ICD bei rezidivierenden VT's) verstarben an den Folgen einer akuten Linksherzinsuffizienz, wobei eine 70-jährige Patientin mit chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und klinisch manifester Urämie stationär aufgenommen wurde, und am 405. Tag nach STEMI bzw. 371. Tag nach ICD-Implantation an den Folgen einer akuten kardialen Dekompensation infolge der Urämie verstarb.

In Gruppe II wurde als häufigste Todesursache der kardiale Tod angegeben. Ein Re-Myokardinfarkt wurde als Todesursache bei 10 (12,0%) Patienten angegeben. Bei weiteren 22 (26,5%) Patienten wurde im Rahmen einer Umfrage eine kardiale Ursache für den Tod angegeben, jedoch ohne genauere Diagnosen. Akute Linksherzinsuffizienz als Todesursache kam bei 2 (2,4%) Patienten vor. Eine

rhythmogen bedingte Letalität und ein plötzlicher Herztod wurde lediglich bei jeweils 1 (1,2%) Patient angegeben.

Bei 24 (28,9%) Patienten aus Gruppe II handelte es sich um einen „nichtkardialen Tod“ ohne näheren Angaben. 4 (4,8%) Patienten verstarben an Pneumonie, 4 (4,8%) weitere Patienten an den Folgen eines Apoplexes und 1 (1,2%) Patient infolge eines organischen Hirnschadens nach Reanimation. 7 (8,4%) Patienten aus Gruppe II erlagen einem Tumorleiden.

Tabelle 20 zeigt die Mortalitätsursachen bei den Patienten der Gruppen I und II nach Krankenhausentlassung.

Tabelle 20: Mortalitätsursachen bei den Patienten der Gruppen I und II nach der Krankenhausentlassung:

Mortalitätsursache		Gruppe I	Gruppe II
kardial	„kardialer“ Tod (ohne Differenzierung)	-	22
	rhythmogener Tod	1	1
	Re-Myokardinfarkt	3	10
	akute Linksherzinsuffizienz	3	2
	plötzlicher Tod	1	1
nicht kardial	„nichtkardialer“ Tod (ohne Differenzierung)	-	24
	Pneumonie	-	4
	Apoplex	-	4
	hirnorganisches Syndrom	-	1
	Tumorerkrankung	-	7
	unbekannt	-	7
gesamt		8	83

7 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liefern Erkenntnisse innerhalb eines Patientenkollektivs über den Verlauf des akuten Myokardinfarktes, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulären Pumpfunktion, die aufgrund der höheren Rate von VT's ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Tod aufweisen. Die Implantation eines ICD's scheint nach den Ergebnissen der MADIT-II-Studie eine wirksame evidenzbasierte Therapiemaßnahme zur Prävention des plötzlichen Herztodes zu sein. In dieser Arbeit werden die Überlebensvorteile einer Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes durch ICD-Implantation - entsprechend der MADIT-II-Kriterien - analysiert und Langzeitergebnisse von 855 Patienten mit STEMI, die über 4 Jahre in unserer Klinik eine konservative oder interventionelle Therapie erhielten, zusammengefasst und mit Ergebnissen der MADIT-II-Studie verglichen.

7.1 Das Patientenkollektiv

7.2 Epidemiologische Daten (Alter der Patienten, Verteilung nach Geschlecht und Killip-Klasse)

Die prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist bekannt. Mehrere Untersuchungen ergaben eine Sterblichkeit für die Altersgruppe ≥ 75 Jahre mit einer 30-Tage Mortalitätssteigerung auf 2,5-4,3% bei einem Alter ≤ 60 Jahre auf 15-20% und einem Alter ≥ 75 Jahre (125, 126, 149).

In unserer Untersuchung war das durchschnittliche Alter der Patienten ohne signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) in den Gruppen I ($61,00 \pm 8,17$ J.) und II ($62,44 \pm 14,18$ J.).

Mehrere Autoren determinieren das männliche Geschlecht zum Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf nach PTCA bzw. PTCA bei akutem Myokardinfarkt (29,156). Aber Kober et al. berichten von einer höheren Mortalitätsrate bei weiblichen Patienten nach einem Jahr ($n=6676$), und erklärten diese durch das höhere

Durchschnittsalter der Frauen mit akutem Myokardinfarkt (155). In einer multivarianten Analyse (n=781) wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Mortalität und kardialen Morbidität nachgewiesen (33).

In der MADIT-II-Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass Frauen ≤ 60 Jahren mit einer Auswurfraction $\geq 25\%$ und einem breitem QRS-Komplex im EKG von einer prophylaktischen ICD-Implantation mehr profitieren als im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv (182).

In unserer Untersuchung war die Patientenverteilung nach Geschlechtern ohne signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($p > 0,05$): 69,6% und 71,8% Männer und 30,4% und 28,2% Frauen in der Gruppen I und II.

Da die Killip-Klassifizierung ein wichtiger Prädiktor für die intrahospitale sowie die 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit AMI ist, wurde die Patientenverteilung nach den Killip-Klassen in beiden Gruppen getrennt analysiert (121, 122, 123).

Die Daten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt belegen, dass eine Killip-Klasse eine eindeutig prognostische Bedeutung hat, dass die Killip-Klassen III und IV mit hohem Risiko und schlechteren Kurz- und Langzeitprognosen assoziiert sind. In Abhängigkeit von der Killip-Klasse beträgt die 30-Tage-Mortalität bei Myokardinfarktpatienten 5,1% mit Killip-Klasse I, 13,6% mit Killip-Klasse II, 32,2% mit Killip-Klasse III und 57,8% mit Killip-Klasse IV. Für die in der Hospitalphase überlebenden Patienten beträgt die 1-Jahres-Mortalität 3,8% bei Killip-Klasse I und 18% bei Killip-Klasse III-IV (121, 125, 149).

In unserem Patientengut betrug die Patientenanzahl mit Killip-Klasse IV bzw. kardiogenem Schock 10,9% in Gruppe I und 9,0% in Gruppe II ($p > 0,05$). Eine schwere kardiale Dekompensation entsprechend den Killip-Klassen III und IV erlebten 10,9% Patienten in Gruppe I und 11% Patienten in Gruppe II, ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

7.3 Medizinische Anamnese

Zur Risikostratifikation für Patienten mit akutem Myokardinfarkt sind die medizinische Anamnese im Sinne einer kardiovaskulären Vorgeschichte und das Krankheitsbild des Diabetes mellitus zu betrachten. Nach Rouleau JL et al. betrug die intrahospitale Mortalität 9,9% und die 1-Jahres-Mortalität nach Krankenhaus-Entlassung 7,1%.

Dabei lag die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus bei 10,8%, nach vorangegangenem Myokardinfarkt bei 10,3% und bei Bypass-operierten Patienten bei 13,0% (149). Der Diabetes mellitus scheint ein positiver prädikativer Wert für die Gesamtmortalität der Patienten mit MI zu sein, nicht aber für einen kardial- bzw. arrhythmiebedingten Tod nach MI (210).

In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir ein vergleichbares Risiko hinsichtlich der medizinischen Anamnese. Zwischen beiden Gruppen wurden bei der Datenauswertung keine signifikanten Unterschiede ($p>0,05$) bezüglich einer kumulativen kardiovaskulären Vorgeschichte im Sinne eines Myokardinfarktes, einer Bypass-OP oder einer PTCA (10,9% in Gruppe I und 17,7% in Gruppe II) errechnet. Die Anamnese eines Myokardinfarktes kam in Gruppe I nicht vor. In Gruppe II hatten 76 (9,4%) der Patienten einen MI in der Anamnese, 2 davon (0,2%) erhielten bei uns einen ICD entsprechend der Indikation Klasse I. 66 (8,2%) Patienten gaben einen Z.n. Myokardinfarkt ≥ 1 Monat vor aktueller KH-Aufnahme an und 7 (0,8%) Patienten der Gruppe II hatten einen frischen Myokardinfarkt, der ≤ 1 Monat vor der KH-Aufnahme stattfand.

Eine PTCA vor der Aufnahme in unserer Klinik erfolgte bei 2 (4,3%) Patienten der Gruppe I, wobei in Gruppe Ia keine PTCA in der Anamnese bekannt war. Eine PTCA in Anamnese wurde in Gruppe II bei 41 (5,1%) Patienten erwähnt.

Eine ACVB-Anamnese wurde bei 27 (3,3%) Patienten der Gruppe II angegeben, davon 1 Patient, der einen ICD nach Klasse I -Indikation implantiert bekam. In der Gruppe I gab keine Patienten mit ACVB- Anamnese.

Bei 7 (0,8%) Patienten aus Gruppe II waren keine Angaben bezüglich der kardiovaskulären Vorgeschichte (MI, PTCA und ACVB) vorhanden.

Die Anamnese eines Diabetes mellitus zeigte keine signifikante Unterschiede in beiden Gruppen: 11 (23,9%) Patienten in Gruppe I und 207 (25,6%) in Gruppe II ($p>0,05$). Die Mortalität bei Diabetes-Patienten, anhand der Daten aus unserem Patientenkollektiv, im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Daten, ist deutlich niedriger: in Gruppe I verstarb 1 (2,2%) Patient (MADIT-II-Patient ohne ICD) und in Gruppe II verstarben 55 (6,8%) Patienten mit einem Diabetes mellitus ($p>0,05$) (210).

Einen statistisch signifikanten Unterschied bei den Patienten aus beiden Gruppen zeigte die Anamnese eines Apoplex/TIA: 7 (15,2%) Patienten aus Gruppe I und 50 (6,2%) Patienten aus Gruppe II ($p=0,017$). 1 (2,2%) Patient der Gruppe I mit Z.n

Apoplex verstarb; in Gruppe II verstarben 5 (0,6%) Patienten daran. Die absolute Mortalitätsrate bei Patienten mit Apoplex in der Anamnese beträgt somit 14,3% der Gruppe I vs. 6,0% in Gruppe II. Wienbergen et al. berichten ebenfalls über die signifikant höhere ($p < 0,01$) Mortalitätsrate bei Patienten mit Apoplex nach MI (158). Andererseits nach Auswertung der gepoolten Daten von Yap YG et al. aus den EMIAT-, CAMIAT-, SWORD-, TRACE- und DIAMOND-MI-Studien findet sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Anamnese eines Apoplex/TIA sowohl auf Gesamtmortalität als auch auf kardial- und rythmogenbedingte Mortalität (210).

Eine weitere statistisch signifikante Prävalenz zeigten 28 (60,9%) Patienten der Gruppe I mit einem Nikotinabusus in der Anamnese vs. 364 (45%) Patienten der Gruppe II ($p = 0,036$). Die 3 (43%) verstorbenen Patienten aus Gruppe I waren Raucher vs. 49 (53%) verstorbenen Patienten mit Nikotinabusus aus Gruppe II ($p > 0,05$). Yap YG et al. zeigten keine prognostische Bedeutung eines Nikotinabusus in Bezug auf die Mortalität nach einem MI (210).

7.4 Elektrokardiographische Befunde

Der asynchrone Kontraktionsablauf bei intraventrikulären Leitungsstörungen vom Linksschenkelblock-Typ kann zu reduzierter Kontraktionskraft, einer Reduktion der Ejektionsfraktion, zur Verkürzung der diastolischen Füllungszeit und zum Auftreten einer funktionellen Mitralinsuffizienz führen. Kardiale Reizleitungsstörungen sind bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz häufig: zum Beispiel bei nichtischämischer Kardiomyopathie ist eine QRS-Verbreiterung vom Linksschenkelblock-Typ bei ca. 30% aller Patienten nachweisbar (171). Die Daten der MADIT-II-Studie zeigen bei ischämischer Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ eine QRS-Verbreiterung > 120 ms bei 50% der Patienten (182). Eine QRS-Verbreiterung ist bei Herzinsuffizienz zudem ein Indikator für eine schlechtere Prognose (170). Nach multivarianten Analysen waren VHF und LSB mit einer QRS-Dauer von ≥ 120 ms signifikante Mortalitätsprädiktoren. Der verbreiterte QRS-Komplex spielt eine wesentliche Rolle: er ist der einzige Parameter, der mit hoher Inzidenz mit Kammertachykardien und -flimmern verknüpft war. Bei einer QRS-Breite von ≥ 120 ms (50% der MADIT-Population) konnte durch eine ICD-Therapie eine 49%-ige Reduktion der Mortalität erreicht werden und bei Patienten mit QRS ≥ 150 ms (ca.

1/3 der MADIT-Population) sogar eine 63%-ige VHF und breiter QRS-Komplex stellen somit die wichtigsten Prädiktoren bei der MADIT-Population dar (136). Einige Studien können keinen Zusammenhang zwischen Anamnese eines VHF und Mortalität nach MI feststellen (210).

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren QRS-Breite, die erwartungsgemäß in Gruppe I häufiger über 120 ms war als in Gruppe II: $115,6 \pm 28,4$ ms vs. $95,7 \pm 17,7$ ms ($p=0,001$).

In Gruppe I war auch eine deutliche Prävalenz der Blockbilder zu sehen. Die Patienten dieser Gruppe zeigten eine statistisch signifikante Prävalenz des kompletten LSB's: 17,4% vs. 1,8% in Gruppe II ($p=0,001$).

Nicht statistisch signifikant war das Vorkommen von inkompletten LSB: 4,3% in Gruppe I und 2,6% in Gruppe II ($p>0,05$). Ein kompletter RSB zeigte sich in den Gruppen I in 6,4% vs. 2,5% in II ($p>0,05$). Kumulativ waren die Blockbilder in Gruppe I ebenfalls mit 6,5% vs. 4,1% in Gruppe II nicht signifikant höher ($p>0,05$).

7.5 Myokardinfarktgröße

Die Bestimmung der Creatinkinase (CK) und des kardialen Isoenzym CK-MB galt lange Zeit als Standard für Diagnosestellung und Annahme für Ausmaß eines hypoxämischen Schadens des Myokards. Eine Bestimmung der CK-MB-Masse, auch in Kombination mit dem TNT-Wert, kann der Risikostratifikation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom dienen (154). Der CK-Wert ist als Parameter für Größe der Myokardnekrose geeignet, wobei der Wert unter 500 U/l eher einem kleinen Infarkt entspricht und ein Anstieg über 1000 U/l als ein großer Infarkt definiert wird (143).

Bei 2 (2,2%) Patienten aus Gruppe I und 26 (3,2%) Patienten aus Gruppe II war der CK-Wert bei KH-Aufnahme im Normbereich.

In unserem Patientengut waren CK- und CK-MB-Werte bei der KH-Aufnahme signifikant höher gemessen worden ($p<0,05$); Patienten der Gruppe I (3933 U/L und 431 U/l) vs. Patienten der Gruppe II (2354 U/l und 219 U/l). Die Patientenanzahl mit normalem und niedrigem CK- Wert bei KH-Aufnahme (<500 U/l) war in Gruppe I nicht signifikant niedriger als in Gruppe II: 15,2% vs. 18,0% ($p>0,05$). Ferner kam es zum mittelschweren Myokardschaden in beiden Gruppen ebenfalls ohne

signifikanten Unterschied: 10,8% vs. 17,4% ($p > 0,05$). Ein CK-Wert ≥ 1000 U/l, der eher auf einen schweren Myokardschaden hinweist, war in Gruppe I nicht signifikant höher als in Gruppe II: 74% vs. 63,3% ($p > 0,05$).

Zusammenfassend hatten die Patienten aus Gruppe I zum Aufnahmezeitpunkt in der Universität Rostock sowie im KH-Verlauf nicht signifikant häufiger laborchemische Hinweise auf einen schweren Myokardschaden als die Patienten aus Gruppe II, obwohl der mittlere CK-Wert in Gruppe I signifikant höher war ($p < 0,05$).

7.6 Akuttherapie bei STEMI-Patienten

In den letzten 10 Jahren hat die Akuttherapie bei akutem ST-Hebungsinfarkt einen Wechsel von der Thrombolyse zur interventionellen Therapie erfahren, die heute unstrittig im Zentrum der Maßnahmen steht (130).

Das aktuelle Ziel der Therapie bei STEMI ist eine rasche, komplette und dauerhafte Wiedereröffnung der Infarkt-Arterie (13). Die prästationäre und stationäre Lysetherapie im Zeitintervall bis zu 12 Stunden und die interventionelle Koronargefäßrekanalisation in den ersten 12-24 Stunden als primäre PTCA oder nach vorrausgegangener Lysetherapie sind als zwei etablierte Therapiestrategien zu empfehlen (152, 153).

Im Vergleich zur Thrombolyse führt die Akut-PTCA in der Frühphase sowie in der Langzeit-Nachbeobachtung zu deutlich besseren Ergebnissen. Mehrere Autoren zeigen eine deutlich bessere Kurz- und Langzeitprognose mit Senkung der Infarktgröße, Re-Infarktrate, Mortalitätsrate und Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei akuter interventioneller Reperfusion vs. Thrombolyse (8, 18, 22, 49, 86, 92). Zijlstra et al. berichten im 5-Jahres Follow-up über eine Reduktion der Mortalität von 24% auf 13% und der Re-Infarktrate von 22% auf 6% durch Akut- PTCA vs. Thrombolyse (63). Weiter wurde bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit STEMI nach PTCA eine niedrigere Mortalität- und Reinfarktrate im Gegensatz zur thrombolytischen Therapie nachgewiesen (27).

Andererseits gibt es Publikationen, die hinsichtlich des kardialen Todes, des Reinfarktes, einer notwendigen Bypassoperation und der linksventrikulären Pumpfunktion keine signifikante Differenz oder einen Vorteil für die PTCA zeigen (14, 104, 105). Obwohl eine Lysetherapie immer verfügbar ist, kommt sie infolge von

Kontraindikationen nur bei 15-27% der geeigneten Infarktpatienten zum Einsatz (3). Hingegen kann die PTCA auf Grund weniger Kontraindikationen bei praktisch jedem Patienten mit akutem Myokardinfarkt durchgeführt werden (21). Zudem ist die Effizienz der Reperfusionstherapie durch Thrombolyse ausgeprägt zeitabhängig (81) und die Reperusionsrate nach PTCA mit >90% vs. 50% bis 75-80% nach Thrombolyse deutlich überlegen (24, 89). Nach Stone et al. konnte ein TIMI-Fluß III im Infarktgefäß bei 95-97% Patienten nach PTCA vs. 50-60% nach Thrombolyse erreicht werden (92).

Somit steht heute die interventionelle Therapie bei akutem ST-Hebungsinfarkt unstrittig im Zentrum der Maßnahmen (130) und ist in den aktuellen Leitlinien als Therapie der Wahl bei Patienten mit STEMI empfohlen (152, 153) .

In unserem Patientenkollektiv wurden bei 5 (83,3%) von 6 Patienten aus Gruppe Ia (MADIT-II-Patienten mit ICD) eine PTCA unmittelbar nach KH-Aufnahme durchgeführt. 1 weiterer Patient wurde nach Koronarographie zur ACVB-OP verlegt, so dass die operative Behandlung am 8. Tag nach MI und 7. Tag nach frustraner PTCA stattfand.

Aus Gruppe Ib (MADIT-II-Patienten ohne ICD) insgesamt erhielten 36 (87,8%) Patienten eine PTCA. Bei 1 (2,4%) Patient erfolgte bei effektiver Lyse keine PTCA. 1 (2,4%) Patient erhielt nach effektiver Lysetherapie eine PTCA. Bei 1 (2,4%) weiteren Patient wurden die therapeutischen Maßnahmen bei Zustand nach mehrfachen Reanimationen, infolge der rezidivierenden VT und instabilen Kreislaufverhältnissen, auf eine Lysetherapie begrenzt. Dieser Patient verstarb am 45. Tag nach MI an erneutem Kammerflimmern mit erfolgloser Reanimation. Bei 2 (4,8%) Patienten aus Gruppe Ib war die PTCA frustran.

In Gruppe II wurden insgesamt 758 (93,7%) Patienten interventionell behandelt. Bei 20 (2,5%) Patienten wurde eine PTCA erst nach der Lysetherapie durchgeführt und bei 3 (0,4%) Patienten war nach der erfolgreichen Lysetherapie keine weitere Intervention erforderlich. Bei 17 (2,1%) Patienten war die PTCA frustran. Bei 2 (0,2%) Patienten wurde nach der Intervention während des stationären Aufenthaltes eine ACVB-OP durchgeführt. Bei 7 (0,9%) Patienten erfolgte eine ACVB im Abstand. Bei 1 (0,1%) Patient wurde eine ACVB-Versorgung anschließend nach erfolgreicher Lysetherapie erreicht.

Alle 15 Patienten der Gruppe II, die einen ICD nach den ACA-/AHA-Kriterien

erhielten, wurden mit einer Reperfusion behandelt.

Zusammenfassend wurden 44 (95,7%) Patienten der Gruppe I durch eine Reperfusionstherapie vs. 758 (93,7%) Patienten der Gruppe II nicht signifikant öfter behandelt ($p < 0,05$).

7.7 Angiographische Befunde

Die Stentimplantation eines Bypassgefäßes, die Implantation mehrerer Stents und die koronare Mehrgefäßerkrankung werden in der Literatur als unabhängige Prädiktoren für einen ungünstigen Langzeitverlauf definiert (29, 109).

Der Koronarstatus hinsichtlich der Anzahl der stenosierten Gefäße ist ein Prädiktor bezüglich der Mortalität: die jährliche Mortalitätsrate nimmt von der Ein- bis zur Dreigefäßerkrankung zu und eine besonders schlechte Prognose besteht bei der Hauptstammstenose (24, 118). Dementsprechend sind eine 3-GE bzw. die Hauptstammeteiligung als Prädiktoren für erhöhte Mortalität definiert (3, 77).

Ein großer Vorderwandinfarkt bzw. eine RIVA-Okklusion wird in der Literatur als prognostisch ungünstiger Faktor bezeichnet (3, 9, 61).

Ellis et al. bezeichnen ein verschlossenes Infarktgefäß als Prädiktor für erhöhte intrahospitale Mortalität (4). Für die Beurteilung der späteren Prognose spielt der zum Infarktzeitpunkt bestehende Gefäßbefall als Ausdruck einer generalisierten Arteriosklerose eine bedeutende Rolle, und ein multilokulärer Gefäßbefall wird mit einer deutlich höheren Mortalität assoziiert (118). Bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit einhergehender Mehrgefäßerkrankung waren die Re-Infarkt-, Re-PTCA- und Mortalitäts-Raten in einem Jahr signifikant höher als bei Patienten mit 1-Gefäßerkrankung: 5,9% vs. 1,6% ($p = 0,003$), 18% vs. 9,6% ($p < 0,001$), 12% vs. 3,2% ($p < 0,001$). Bei einer Mehrgefäßerkrankung hat nur die PTCA des „culprit“-Gefäßes eine signifikant höhere Erfolgsquote von 93,7% vs. 81,5% als eine „komplette Revaskularisation“ ($p = 0,007$). In Anbetracht der Prognosen liegen jedoch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Mehrgefäßerkrankung nach Mehrgefäß-PTCA deutlich bessere Ergebnisse vor als nach der isolierten Dilatation des Infarktgefäßes und die Re-Infarkt- sowie MACE-Rate („Major Adverse Cardiac Events“) betrugen nach der kompletten Revaskularisation 2,8% vs. 13% ($p < 0,001$) und 28% vs. 40% ($p = 0,006$) (97, 111).

In unserem Untersuchungskollektiv zeigte der Anteil an Patienten mit 3-GE in Gruppe I mit 8 (17,4%) Patienten keinen signifikanten Unterschied zu Gruppe II mit 142 (17,6%) Patienten ($p>0,05$). Eine HS-Beteiligung (isolierte HST und 3-GE mit HST) zeigte sich nur in Gruppe II bei 12 (1,5%) Patienten ($p>0,05$). Insgesamt war die Patientenanzahl mit Mehrgefäßerkrankung nicht signifikant höher mit 6 (13,0%) Patienten in Gruppe I vs. 56 (6,7%) Patienten in Gruppe II ($p>0,05$).

Auffällig ist eine nicht signifikante Prävalenz ($p>0,05$) der Patienten mit RIVA- oder RCX- Stenose in Gruppe I (jeweils 50% und 17,4%) vs. Patienten in Gruppe II (jeweils 38,9% und 13,5%), wobei die PTCA von RIVA und RCX als 2-GE in Gruppe I mit 5 (10,9%) Patienten vs. 19 (2,3%) Patienten Gruppe II signifikant häufiger erfolgte ($p=0,001$). In Gruppe II zeigt sich im Gegenteil eine RCA-Erkrankung tendenziell häufiger: 33,7% vs. 17,4% ($p=0,022$).

Die Rekanalisation eines Bypassgefäßes erfolgte bei 12 (1,5%) von 26 (3,2%) Patienten mit ACVB in der Anamnese, in Gruppe II und in Gruppe I kam eine Stenose bzw. der Verschuß eines Bypassgefäßes bei 1 (2,2%) Patient vor ($p>0,05$). Kumulativ ist die Anzahl an Patienten mit erhöhtem Risiko durch Mehr-Gefäß-PTCA, HS- oder Bypass-Gefäß-PTCA in Gruppe I bei 6 (13,0%) Patienten nicht signifikant höher als in Gruppe II bei 81 (10%) Patienten ($p>0,05$).

Zusammenfassend sind schlechtere Ausgangsbefunde bei den Patienten aus Gruppe I zu beobachten, die statistische Auswertung der angiographischen Befunde zeigt, mit Ausnahme von RCA-Beteiligung in Gruppe II ($p=0,001$), jedoch keine signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ($p>0,05$).

7.8 LV-Pumpfunktion und NYHA-Stadium-Einleitung bei STEMI-Patienten im Vergleich zu den MADIT-II-Patienten

Die LV-Pumpfunktion wird als wesentliche Determinante für kardiovaskuläre Mortalität (62) bzw. 6-Monats-Mortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt definiert (119, 120). Patienten mit reduzierter EF nach MI haben ein deutlich erhöhtes Risiko an PHT zu versterben (137). Der rhythmogen bedingte Tod liegt bei 3,2%-9,4% der Patienten und bei einer EF ≤ 31 -40% steigt diese Rate bis auf ca. 20% an (207). Eine Abhängigkeit der Kurzzeitprognose von der LV-Funktion ist in der Literatur so beschrieben: die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit LV-EF $\geq 45\%$ beträgt 3,9% und 14,7% bei Patienten mit EF $\leq 45\%$ (17). Die 6-Monats-Mortalität für Überlebende der Hospitalphase mit EF $\geq 60\%$ liegt bei 1,1%, bei einer EF $\leq 30\%$ entsprechend bei 15,2% und bei einer EF $\leq 40\%$ mit klinischer Herzinsuffizienz bei 19% (119,120). Die Prognose eines möglichen PHT's beruht auch neben dem Nachweis von nichtanhaltenden VT, im Wesentlichen auf dem bestimmten EF-Wert. Obwohl ein positiver prädikativer Wert der LV-EF in einigen Studien als ziemlich niedrig angesehen wird, zeigen Huikuri et al. nach Ergebnissen ihrer Studie ein EF-Wert als guten prognostischen Faktor mit positiv-prädikativem Wert nach 1, 2 und 3 Jahren mit jeweils 8%,12% und 13%. Diese Studie zeigt auch paradoxerweise ein höheres Risiko an PHT zu versterben bei Patienten mit Z.n. MI mit besserem funktionellem Status in den NYHA-Klassen I-II (160).

Lercher et al. haben evaluiert wie viele Patienten, die im Jahr 2001 einem kardiologischen Schwerpunktzentrum zur Koronarangiographie zugewiesen wurden, den MADIT II-Kriterien entsprechen. Von den insgesamt 2653 Patienten hatten 7% dieses Kollektivs eine linksventrikuläre Auswurffraktion unter 31% und 70 (2,6%) Patienten erfüllten die MADIT II-Einschluss-Kriterien (6). Nach Kochsiek et al. würden etwa 5% aller Postinfarktpatienten die Einschlusskriterien für MADIT II erfüllen (1).

Der mittlere LV-EF-Wert in unserem Patientenkollektiv betrug $26,2 \pm 3,8\%$ bei den MADIT II-Patienten (Gruppe I) und $56,8 \pm 13,7\%$ bei den übrigen Patienten (Gruppe II) ($p=0,001$). Interessant ist, dass die Patienten aus Gruppe II, die einen ICD nach den ACA-/AHA-Richtlinien implantiert bekommen haben, ebenfalls einen niedrigeren EF-Wert aufwiesen: $39,0 \pm 15,4\%$. Der durchschnittliche EF-Wert innerhalb des Patientenkollektivs der MADIT-II-Studie betrug 23% (median 25%).

Die LV-Pumpfunktion korreliert oft mit der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bzw. mit dem NYHA-Stadium. Die jährliche Mortalität nimmt eindeutig mit der NYHA-Klasse zu und entspricht im NYHA I-Stadium 5-15%, im NYHA II- Stadium 20-50%, und im NYHA III- Stadium 30-70% (110). Patienten im NYHA-Stadium III-IV sind diejenigen, bei denen nach MADIT-II-Kriterien das größte Risiko von VT und PHT zu erwarten ist (182).

Bei KH-Aufnahme wurde eine dekompenzierte Herzinsuffizienz entsprechend dem NYHA IV- Stadium bei 1 (16,6%) Patient der Gruppe Ia (MADIT-II-Patienten) und bei 132 (16,3%) Patienten der Gruppe II festgestellt ($p>0,05$). Im Patientenkollektiv der MADIT-II-Studie (ICD-Arm) waren insgesamt 9 (0,7%) Patienten im NYHA IV- Stadium aufgenommen, werden deutlich weniger ist als in unserem Patientenkollektiv. In der Gruppe der MADIT-II-Patienten wurden ein NYHA I- Stadium bei 1 (16,3%) Patient und ein NYHA-Stadium-II und III bei jeweils 2 (32,6%) Patienten beobachtet. Im Patientenkollektiv der MADIT-II-Studie ($n=1232$) waren 37% der Patienten im NYHA I-, 35% im NYHA II-, 24% im NYHA III- und 4% im NYHA IV-Stadium, so dass im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv das NYHA I- Stadium deutlich häufiger in der MADIT-II-Studie-Population auftrat (16,3% vs. 36%). Der Anteil der Patienten mit NYHA-Klasse \geq II scheint in unserem Patientenkollektiv mit 74,4% dem Kollektiv der MADIT-II-Studie mit 64% ebenfalls überlegen zu sein.

7.9 Patienten mit kardiogenem Schock

Die Häufigkeit des kardiogenen Schocks bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt liegt nach Ergebnissen der GUSTO III- Studie bei 5,4% und nach Bengston et al. bei 10-15% (7,51). Der Verlust an kontraktilem Myokard ist die häufigste Ursache (78,5%) für den kardiogenen Schock, eine weitere Ursache für den Schock sind in 6,9% eine schwere Mitralinsuffizienz, in 3,9% eine Ruptur des Ventrikelseptums und in 1,4% eine akute Perikardtamponade bei Wandruptur (145). Der isolierte rechtsventrikuläre Infarkt ist eine Schockursache in 2,8% der Fälle. Im Mittel beträgt die Infarktzone beim kardiogenen Schock etwa 50% des linken Ventrikels, aber schon ein Myokardverlust von 35% kann bereits einen kardiogenen Schock auslösen

(157,165). Die Mortalitätsrate bei kardiogenem Schock bleibt hoch und beträgt nach Angaben in der Literatur 42-53% bei interventionellem Verfahren (2, 7, 11, 68, 115) und 80-100% bei konservativem Vorgehen (7). Sonst beträgt die Mortalität 87% bei Ventrikelseptum-Ruptur, 75% bei Papillarmuskelruptur und 55% bei rechtsventrikulärem Infarkt und akuter Mitralinsuffizienz (144, 145).

Eine Wiederaufnahme der Patienten mit Z.n. kardiogenem Schock oder Lungenödem erfolgte nur bei Patienten aus Gruppe II mit entsprechend 1 (0,12%) und 3 (0,37%) Personen ohne statistische Signifikanz ($p>0,05$).

7.10 Patienten mit Re-Myokardinfarkt

In 10 randomisierten Studien konnte die Häufigkeit der Re-Infarkte bei Patienten mit akutem MI und primärer PTCA erfasst werden und betrug 1,3%-4,4% (114).

Ein Re-Myokardinfarkt als Ursache für Rehospitalisation war in Gruppe I bei 2 (4,7%) Patienten nicht signifikant höher vertreten und vergleichbar mit der in der Literatur angegebenen Statistik (1,3%-4,4%) , als in Gruppe II, wo lediglich 8 (0,98%) Patienten mit einem Re-Myokardinfarkt aufgenommen wurden ($p>0,05$) . Dies ist niedriger als die in der Literatur angegebenen Rehospitalisationsraten (114).

7.11 Patienten mit VHF und VT

VHF ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung bei Patienten mit CHI (269). Die Prävalenz von VHF nimmt mit der Schwere der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung und der klinischen Symptomatik zu. So beträgt die Prävalenz von VHF in der SOLVD-Studie 4,2% (NYHA-Stadium I), in der VHeFT-Studie (NYHA-Stadium II-III) 14,4%, in der GESICA-Studie (NYHA-Stadium III-IV) 28,9% und in der CONSENSUS-Studie (NYHA-Stadium IV) 49,8% (246, 247, 248). Außerdem kann das Auftreten von tachykardem VHF zur akuten Linksherzdekompensation führen. Das anamnestische Auftreten eines VHF's war in Gruppe I mit 10,9% nicht signifikant häufiger vertreten als in Gruppe II mit 4,7% ($p>0,05$). Das stationär aufgetretene VHF war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar verteilt: 4,3% in Gruppe I und 4,9% in Gruppe II ($p>0,05$).

Im Gegensatz zu supraventrikulären Arrhythmien liegt bei Patienten mit Kammertachykardien häufig eine kardiale Grunderkrankung, einhergehend mit eingeschränkter EF und den klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, vor. Diese Tachykardien können hämodynamisch gut toleriert werden, aber auch schnell zu einer instabilen Situation und zum kardiogenem Schock führen. Die linksventrikuläre Pumpfunktionsstörung nach Infarkt, mit Ausbildung von typischen Reentry-Mechanismen als anatomisches Substrat im Narbenmaterial, sind als Triggerfaktoren ventrikulärer monomorpher Tachykardien bekannt. Akute Ischämien im Rahmen eines MI's sind dagegen mit dem Auftreten von polymorphen ventrikulären Tachykardien verbunden, die zur Degeneration von Herzmuskelgewebe, zu Kammerflimmern und zum PHT führen können (269).

Wie häufig eine ICD-Entladung bei unseren Patienten erfolgte, haben wir nicht untersucht. Daubert JP berichtet dass nur bei einem Drittel der Patienten im ICD-Arm von MADIT II Kammertachykardien nach ICD-Implantation auslösbar waren, und die Ereignisse von VT's in der Nachbeobachtungsphase nicht durch die Induzierbarkeit vorhersehbar waren (10).

VT als Ursache für Rehospitalisation gab es in Gruppe I nicht. In Gruppe II wurden 4 (0,5%) Patienten wegen einer VT aufgenommen ($p > 0,05$).

7.12 Patienten mit Schlaganfällen und Blutungen

Ein Schlaganfall nach Myokardinfarkt hat eine eindeutige prognostische Bedeutung. Wienbergen et al. berichten dass bei Patienten mit Schlaganfall nach Myokardinfarkt eine hospitale Mortalität von 45,9% vs. 12,6% bei Patienten ohne Schlaganfall beobachtet wurde ($p < 0,01$). Die Follow-up Mortalität nach 18 Monaten war bei Patienten mit Schlaganfällen auch signifikant höher mit 27,9% vs. 11,7% ($p < 0,01$).

Die Schlaganfall-Inzidenz bei Patienten mit Myokardinfarkt liegt nach der „National Registry of Myocardial Infarction-2“ bei 1,3%, dabei hatten 0,4% der beobachteten Patienten eine zerebrale Blutung (158).

Die Inzidenz von zerebralen Komplikationen bei Patienten aus Gruppe II war mit 0,6% vergleichbar und in Gruppe I mit 2,2% höher als die in der Literatur angegebene Komplikationsrate. Eine intrazerebrale Blutung hatte kein (0,0%) Patient aus Gruppe I, aber 23 (2,8%) Patienten aus Gruppe II. Statistisch gesehen

wurden keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) hinsichtlich der Patientenanzahl mit Schlaganfall und Blutungen in beiden Gruppen nachgewiesen.

7.13 Medikamentöse Therapie nach akutem Myokardinfarkt

Neben der Verbesserung der Akuttherapie des Myokardinfarktes wurde in den letzten 15 Jahren die medikamentöse Therapie nach akutem Myokardinfarkt intensiviert, und damit wurde die Prognose für Patienten nach einem MI verbessert. Die Schwerpunkte bei der medikamentösen Therapie sind Prävention des ventrikulären Remodeling durch Nachlastsenkung mittels ACE-Hemmer, der antiadrenergen Effekte der β -Blocker sowie die Sekundärprävention erneuter atherothrombotischer Ereignisse durch effektive antithrombotische Therapie mit ASS/Ticlopidin und Clopidogrel und der Verhinderung einer Plaqueprogression durch Lipidsenkung mit CSE-Hemmern (29,159). Nach der ELITE II-Studie sind AT1-Blocker derzeit nicht das Mittel der 1. Wahl, sondern nur als Alternative bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit zu sehen (40).

Die antithrombotische Therapie mit ASS in der Postinfarktphase gilt als Standard. Ein positiver therapeutischer Effekt von ASS mit der Reduktion der Re-Infarktrate um 31% und der kardiovaskulären Mortalität um 13% konnte nachgewiesen werden (144, 159). Im Sinne einer Prophylaxe einer subakuten Stentthrombose nach Akut-PTCA ist die Kombinationstherapie mit ASS/Ticlopidin und Clopidogrel im klinischen Alltag etabliert (161).

β -Blocker gelten als Standardtherapie für alle Post-Infarkt-Patienten. Im Vordergrund der therapeutischen Konsequenz der β -Blocker-Therapie im Rahmen der Sekundärprävention steht, neben der bekannten antiarrhythmischen Wirkung, auch die Beeinflussung des ventrikulären Remodeling (159). In mehreren kontrollierten Studien (MERIT-HF, CIBIS II) konnte belegt werden, dass eine β -Blocker-Therapie zur Reduktion von Gesamtmortalität und PHT führt (41, 44). Frischmann et al. zeigen, dass durch eine β -Blocker-Therapie eine Reduktion der Mortalität um 21% und der Re-Infarktrate um 22% erreicht werden kann (154).

Die protektiven Effekte von ACE-Hemmern, durch Verminderung des ventrikulären Remodeling, bei Post-Infarkt-Patienten wurden in mehreren Studien belegt (SAVE-Studie mit Captopril, AIRE-Studie mit Ramipril). Dabei wurden in der AIRE-Studie

innerhalb der 15-monatigen Beobachtungsperiode bei Infarktpatienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 22,6%, in der Placebogruppe um 16,9%, in der Ramiprilgruppe mit der Reduktion des absoluten Risikos um 5,7% und des relativen Risikos um 27% ($p < 0,002$) nachgewiesen (32, 38, 159). Die Consensus-Studie (Enalapril vs. Placebo, Patienten im NYHA IV-Stadium und LV-Dysfunktion) und die SOLVD-Studie (Enalapril vs. Placebo, Patienten im NYHA II-III-Stadium, $EF \leq 35\%$) zeigen eine deutliche Mortalitätsreduktion um 40% und 16% durch eine verordnete ACE-Hemmer-Therapie (34, 37). Insbesondere profitieren Patienten mit Vorderwandinfarkt, Tachykardien, MI in der Anamnese, Diabetes mellitus und Killip-Klassen II und III von der ACE-Hemmer-Therapie. Zur Zeit sind ACE-Hemmer Standardtherapie für Patienten nach MI, die an einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz leiden (166).

Eine symptomatische Wirksamkeit von Digitalis und Diuretika ist eindeutig, aber eine Mortalitätsreduktion ist bisher nicht nachgewiesen, daher sind diese Substanzklassen als wirksame symptomatische Therapie bei KHK zu empfehlen (45, 47, 58).

Die klinische Einführung von Statinen (CSE-Hemmer) hat zu einem großen Wandel in der Sekunderprävention nach Myokardinfarkt geführt. Die erste große Sekundärpräventionsstudie (4S-Studie, $n=4444$) zeigte eine hochsignifikante 30%ige relative Risikoreduktion ($p=0,003$) in der Simvastatingruppe (159). In der LIPID-Studie ($n=5754$) wurde die positive Rolle von Statinen bestätigt und eine 22%ige ($p > 0,001$) Mortalitätsreduktion über 6 Jahre mit Pravastatin nachgewiesen (116). Eine retrospektive Analyse der Studien GUSTO IIb und PURSUIT beweist eine deutlich niedrige Gesamtmortalität nach 30 Tagen und 6 Monaten bei Patienten mit Z.n. ACS, die mit einer Statintherapie aus der Klinik entlassen wurden gegenüber den Patienten, die kein Statin erhielten (48). In der prospektiven, multizentrischen, placebokontrollierten MIRACL-Studie (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) wurden 3038 Patienten mit einem akuten Koronarereignis rekrutiert. Die MIRACL-Studie zeigte dass durch eine frühe und intensive Behandlung mit 80 mg Atorvastatin eine 2,6%-ige absolute Senkung und eine 16%-ige ($p=0.048$) relative Risikoreduktion beim primär kombinierten Endpunkt aus Mortalität, nicht-tödlichem akuten Myokardinfarkt, Herzstillstand oder einer nachgewiesenen Verschlechterung der symptomatischen Myokardischämien und einer notfallmässigen Rehospitalisierung erreicht werden konnte (108).

Ca-Antagonisten gelten nicht als Standardtherapie, und sind nur bei β -Blocker-Unverträglichkeit/Kontraindikation indiziert. Jedoch gibt es Daten für eine Prognoseverbesserung in den DAVIT II und MDPIT-Studien (23).

In unserem Patientengut erhielten 94,6% der Gruppe I und 95,5% Patienten der Gruppe II ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel oder Ticlopidin), so dass keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten ($p>0,05$). ASS erhielten nicht signifikant häufiger ($p>0,05$) die Patienten der Gruppe I (91,3%) als die Patienten aus Gruppe II (87,8%), was am ehesten durch häufigere Verlegung der Patienten der Gruppe II am 1. postinterventionellen Tag nach MI in andere KH's mit noch laufender Heparin/bzw. GP-IIb/IIIa- Antagonisten-Infusion und Verlegung zur OP, wo eine ASS-Medikation unerwünscht scheint, zu erklären ist. In Gruppe II erhielten 32 (3,9%) Patienten kein ASS. Die Patienten der Gruppe I erhielten fraktioniertes/unfraktioniertes Heparin tendenziell häufiger als die Patienten der Gruppe II: 15,2% vs. 7,2% ($p=0,081$). Dieses erklärt sich ebenfalls durch einen kürzeren stationären Aufenthalt und häufigere Verlegungen in andere KH's in den ersten postinterventionellen Tagen. Unfraktioniertes Heparin wurde in Gruppe I nicht gegeben.

CSE-Hemmer, α -Antagonisten und Ca-Antagonisten wurden bei Patienten der Gruppe I häufiger, jedoch ohne signifikanten Unterschied gegeben: jeweils 80,4% vs. 74,5%, 2,1% vs. 0,86% und 6,5% vs. 3,6% ($p>0,05$).

Die gleiche Prozentzahl zeigten die Patienten aus beiden Gruppen bezüglich der Nitrat-Medikation mit 2,1% ($p>0,05$).

Signifikante Unterschiede zeigten die Patienten in Bezug auf Diuretika-, Digitalis- und ACE-Hemmer/AT 1- Blocker-Gabe.

Diuretika-Medikation wurde in Gruppe I mit 91,3% signifikant häufiger eingesetzt als in Gruppe II, wo 73,8% der Patienten dieses bekamen ($p=0,001$). Digitalis erhielten mit 28,3% signifikant mehr Patienten aus Gruppe I als die in Gruppe II mit 8,9% ($p=0,001$). Eine kardioprotektive Medikation mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten erhielten auch signifikant mehr Patienten aus Gruppe I 91,3% vs. 73,8% der Patienten aus Gruppe II ($p=0,001$).

Im Vergleich zur MITRA-Studie ($n=1303$) erhielten die Patienten aus unserem Kollektiv (Gruppen I und II) die prognostisch bedeutsamere Medikation kombiniert aus ASS, β -Blockern und ACE-Hemmern bei Entlassung deutlich häufiger (46). In Tabelle 21 werden die entsprechenden Daten zusammengefasst.

Tabelle 21: Vergleich der Entlassungsmedikation bei Patienten in der MITRA-Pilotphase zur Entlassungsmedikation der Patienten aus Gruppe I und II.

Patientengut	Medikation bei Entlassung bzw. Verlegung		
	ASS	β-Blocker	ACE-Hemmer
MITRA	88,6%	51,9%	52,3%
Gruppe I	91,3%	89,1%	91,3%
Gruppe II	87,8%	89,3%	73,8%

7.13.1 Medikation bei Patienten mit STEMI aus unserem Kollektiv bei KH-Entlassung im Vergleich zur MADIT-II-Studien- Population.

Im Vergleich zum Patientenkollektiv der MADIT-II-Studie (n=1232) war die deutliche Prävalenz der Patienten, die als Entlassungsmedikation ACE-Hemmer/ AT1 –Blocker erhielten in unseren Patientenkollektiv deutlich höher (91,3% vs. 72%). Ferner haben wir einen β-Blocker vergleichbar oft eingesetzt (89,1% vs.70%). Eine CSE-Hemmer-Medikation war mit 80,4% in unserem Patientenkollektiv gegenüber 64% in der MADIT-II-Studie öfter vertreten.

Digitalis und Diuretika wurden in unserem Patientenkollektiv mit jeweils 28,3% vs. 57% und 56,5% vs. 81% weniger verabreicht.

In Tabelle 22 ist die Medikation bei Patienten aus unserem Kollektiv und aus dem Patientenkollektiv der MADIT-II-Studie zusammengefasst.

Tabelle 22: Medikation bei Patienten mit STEMI aus unserem Kollektiv im Vergleich zur MADIT-II- Studie-Population

Medikation	Patienten mit STEMI und MADIT-II-Kriterien	MADIT-II-Studien-Population (ICD-Group/konvent.Therapie)
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	91,3%	68%/72%
β-Blocker	89,1%	70%
Digitalis	28,3%	57%
Diuretika	56,5%	72%/81%
CSE-Hemmer	80,4%	67%/64%

7.14 Prognose für Patienten mit Z.n. STEMI

De Geare et al. zeigen in einer multivarianten Analyse (n=3032) dass bei Patienten mit akutem MI, Alter ≥ 75 Jahren, reduzierter LV-Pumpfunktion, niedrigem TIMI-Fluß-Grad nach Rekanalisation, höherer Killip-Klasse und Einsatz einer intraaortalen Ballon-Pumpe (IABP), post-MI Schlaganfall, Arrhythmien, koronarer Mehrgefäßerkrankung, Diabetes mellitus, Hypertonus und Niereninsuffizienz die Prognose mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert ist (106, 124).

7.14.1 Mortalität bei Patienten mit STEMI

Brodie et al. berichten über eine kumulative 6-Monats-Sterblichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (n=271) nach primärer Angioplastie von 6%, dabei betrug die Krankenhausmortalität 4% und die posthospital Mortalität 2% (8). Nach Stone et al. erreichte die intrahospitale Mortalität 2,6% und die 6-Monats-Mortalitäts- und Re-Infarkt-Rate 8,2% (92). In einer anderen Literatur betrug die Krankenhaus-Mortalität 2,8% nach erfolgreicher Angioplastie und 32% nach erfolgloser Intervention. Die Patientengruppe mit kardiogenem Schock zeigte erwartungsgemäß mit 42% die höchste Mortalität (3, 57). Nach einer Spät-Reperfusion (6 Stunden nach MI) betrug

die 30-Tage Mortalität 3,7% und die 1-Jahres-Mortalität 5,3-8,1% (43). Das Alter, die Anamnese von MI /Angina pectoris-Symptomatik, erhöhte Herzfrequenz und NYHA-Klasse sind weitere Prädiktoren für den arrhythmiebedingten und kardialen Tod. Die Anamnese eines arteriellen Hypertonus, männliches Geschlecht, niedriger Blutdruck und Q-Waves in EKG können ebenfalls zu einem arrhythmiebedingtem Tod prädisponieren (210).

Hinsichtlich der Prädiktoren für Mortalität, wie Alter, medizinische Anamnese, Gefäßerkrankungsstatus, Killip-Klasse III-IV, linksventrikuläre Pumpfunktion und Erfolgsquote der PTCA, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Überraschend war, dass die Vergleichsanalyse der Gesamtmortalität (17,3% vs. 10,3%) bei MADIT II-Patienten gegenüber den übrigen Patienten mit STEMI keinen signifikanten Unterschied ergab ($p > 0,05$). Eine Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode zeigte aber, dass die Überlebenskurve vom gesamten MADIT II-Kollektiv bzw. MADIT II-Patienten ohne ICD und die Überlebenskurve von „nicht-MADIT II-Patienten“ ohne ICD erst in einem Intervall von ca. 2 Jahren bedeutsam auseinanderwich. Dieses Ergebnis entspricht den Daten der MADIT-, MUSST- und MADIT II-Studien, die belegen, dass der größte Gewinn durch ICD-Implantation relativ spät nach dem akuten Ereignis bzw. frühestens nach 6 Monaten nach dem MI erreicht wird. Interessant dass die größte Kurvenabweichung zeigte „nicht-MADIT II-Patienten“ mit implantiertem ICD. Insgesamt verstarben alle 3 Patienten mit implantiertem ICD aus kardialen Gründen.

Abbildung 9 zeigt eine Überlebensanalyse der Patienten mit STEMI nach der Kaplan-Meier-Methode.

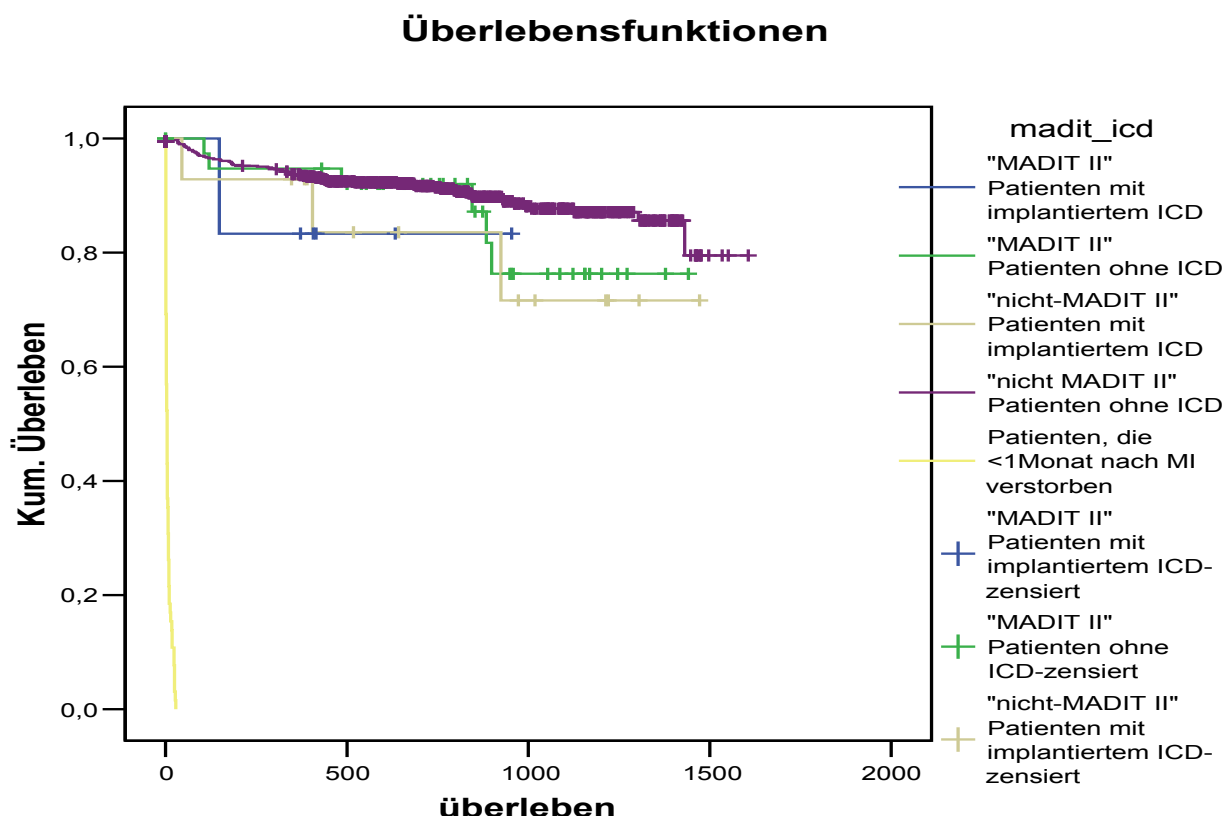


Abb.9. Überlebensanalyse der Patienten mit STEMI

Die Krankenhausmortalität beträgt 6,5% in Gruppe II. In Gruppe I verstarben keine Patienten während des stationären Aufenthaltes. Nach Angaben der Literatur sterben ca. 20-30% aller Infarktpatienten in der 1.Stunde und etwa 60-80% in der Prähospitalphase (75). Der Anteil der Patienten mit kardiogenem Schock und Zustand nach Reanimation in Gruppe I betrug 8,6%, in Gruppe II 8,3% ($p>0,05$). Kumulativ zeigten die Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach STEMI (Killip-Klasse III-IV) ebenfalls keine Unterschiede: 11% in Gruppe I und 10,9% in Gruppe II ($p>0,05$). Erwartungsgemäß waren auch die mittleren LV-EF-Werte als Ausdruck einer Herzinsuffizienz in Gruppe I deutlich niedriger als in Gruppe II: $26,2\pm 3,8\%$ vs. $56,8\pm 13,7\%$. Der Anteil der kardialen Dekompensation in Gruppe I während des stationären Aufenthaltes war signifikant höher als in Gruppe II: 23,9% vs. 8,6% ($p=0.001$). Der Anteil von Re-Myokardinfarkten in Gruppe I war auch höher als in Gruppe II – 4,4% vs. 0,7% ($p<0,05$).

Dementsprechend kann die Krankenhausmortalität bezüglich des ausgehenden kardialen Befundes bzw. Grades der bestehenden Herzinsuffizienz und der kardialen Komplikationen nicht erklärt werden. Es sollte dabei in Betracht gezogen werden dass die Angehörigkeit der Patienten zur MADIT-II-Gruppe erst nach 30 Tagen nach dem akuten Ereignis bescheinigt werden konnte, so dass die verstorbenen Patienten in diesem Zeitraum nicht zur MADIT-II-Gruppe eingeteilt wurden.

Nach Entlassung bzw. Verlegung aus der Universität Rostock verstarben 17,3% Patienten aus Gruppe I und 10,3% der Patienten aus Gruppe II ohne signifikanten Unterschied ($p>0,05$). Kardialer Tod wurde bei allen (100%) verstorbenen Patienten der Gruppe I angegeben. In Gruppe II wurde kardialer Tod mit 43,4% angegeben, die Todesursache von 8,4% Patienten konnte nicht geklärt werden. Die Analyse von Mortalitätsursachen hinsichtlich des kardialen Todes in posthospitaler Periode zeigte auch keine signifikante Unterschiede ($p>0,05$)

7.14.2 Mortalität bei STEMI-Patienten aus unserem Kollektiv im Vergleich zur MADIT-II-Studien-Population

In der MADIT-II-Studie wurden 1232 Patienten randomisiert, davon erhielten 742 (60,2%) einen ICD und die übrigen 490 (39,8%) Patienten wurden konventionell behandelt. In der ICD- Gruppe verstarben 105 (14,2%) Patienten. In der Gruppe mit konventioneller Therapie verstarben 97 (19,8%) Patienten.

In unserem Patientengut betrug die gesamte Mortalität in Gruppe I (Patientengut mit MADIT-II-Studie Kriterien) 17,3%. In Gruppe Ia, die der ICD-Gruppe der MADIT-II-Studie entsprach, verstarb 1 Patient von 6 (16,7%). In der ICD-Gruppe der MADIT-II-Studie wird die Mortalität mit 14,2% angegeben. In Gruppe Ib, die der Gruppe der Patienten mit konventioneller Therapie in der MADIT-Studie entspricht, verstarben 7 (17,5%) Patienten- weniger als im entsprechenden Patientenkollektiv der MADIT-II-Studie – mit 97 (19,8%) Patienten.

Einem rhythmogenen Tod erlagen 3,8% der ICD-Patienten vs. 9,8% Patienten aus der Gruppe der konventionellen Therapie. In unserem Patientenkollektiv kam ein rhythmogener Tod in Gruppe Ia (MADIT-Patienten mit ICD) nicht vor und in Gruppe

Ib (MADIT-Patienten ohne ICD), die mit der Gruppe der konventionellen Therapie der MADIT-II-Studie vergleichbar ist, 2 (5,0%) Patienten.

In Tabelle 23 wird die Mortalität der STEMI-Patienten aus unserem Kollektiv im Vergleich zu den Patienten der MADIT-Studie zusammengefasst.

Tabelle 23: Mortalität der STEMI-Patienten aus unserem Kollektiv im Vergleich zur MADIT-II-Studie

	Patientenpopulation	Mortalität	p-Wert
MADIT-II-Studie (n=1232)	ICD-Gruppe (n=742)	105 (14,2%)	p=0,016
	Konventionelle Therapie (n=490)	97 (19,8%)	
Patienten mit STEMI (n=855)	MADIT-II-Patienten (n=46)*	8 (17,3%)	
	MADIT-II-Patienten mit ICD (n=6)**'****	1 (16,7%)	
	MADIT-II-Patienten ohne ICD (n=40)***	7 (17,5%)	
	Non-MADIT-Patienten (n=809)*	83 (10,3%)	
	Non-MADIT-Patienten mit ICD (n=15)**	2 (13,3%)	

*, **, *** -keine signifikante Unterschiede

8 Zusammenfassung:

Zur Zeit ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators die effektivste Therapiemaßnahme in der Prävention für den plötzlichen Herztod. Neben den etablierten Indikationen der Klasse I zur Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod wurden in den letzten Jahren die Indikationen zur Primärprävention diskutiert. Mehrere Primär- und Sekundärpräventionsstudien zeigen, dass bestimmte Patientengruppen von einer ICD-Implantation sehr profitieren können.

Obwohl die Prognose für Postinfarktpatienten und die tatsächlich erforderliche Notwendigkeit einer ICD-Implantation reichlich diskutiert wurden, erfolgte bisher keine differenzierte Selektion der Patienten nach STEMI mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion, um deren Prognosen zu evaluieren und einen Therapieeffekt mit und ohne ICD zu vergleichen.

Um diese Frage zu beantworten haben wir nach der im März 2002 publizierten MADIT II-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) aus einem Patientengut, das in einem 4-Jahres-Zeitraum in der Abteilung für Kardiologie der Universität Rostock ausgewählt wurde, retrospektiv die Patienten mit STEMI herausgesucht, die die MADIT-II-Studienkriterien erfüllten.

In unserem Patientengut hatten 55 Patienten (6,4%) eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion <31% und 46 (5,4%) von 855 Patienten erfüllten die MADIT II-Kriterien. Diese Patienten wurden mit den Non-MADIT-Patienten (n=809), und in Abhängigkeit von ICD-Implantation verglichen.

Interessant ist die deutliche Zunahme der Patienten mit STEMI: 173 Patienten im Jahr 2001, 197 Patienten im Jahr 2002, 232 Patienten im Jahr 2003 und 253 Patienten im Jahr 2004. Von Jahr 2001 zu Jahr 2004 wurde eine Reduktion der Krankenhaus-Mortalität (10,4% vs. 7,5%) und der Gesamtmortalität (23,7% vs. 16,2%) beobachtet. Die Anzahl von MADIT II-Patienten war auch mit einer Tendenz zur Reduktion vom Jahr 2001 zu Jahr 2004 (5,8% vs. 5,5%) versehen. Diese könnte eventuell durch den zunehmenden Anteil der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) erklärt werden (89,6% im 2001; 93,9% im 2002; 93,3% im 2003 und 98% im 2004).

MADIT II-Patienten hatten hochsignifikant ($p=0,001$) häufiger einen QRS-Komplex ≥ 120 ms (32,6% vs. 6,1%) sowie durchschnittlich einen hochsignifikant ($p=0,001$) breiteren QRS-Komplex ($115,6 \pm 28,4$ vs. $95,7 \pm 17,7$) so dass ein eindeutiger Nachteil für jene Patienten nachgewiesen werden konnte. Sonst hatten die MADIT II-Patienten und die übrigen Patienten mit STEMI hinsichtlich von demographischen Daten, des Koronarstatus und des Anteils der PTCA keine signifikanten Unterschiede. Bei der Analyse während des stationären Verlaufes ist auffällig, dass MADIT II-Patienten signifikant häufiger ($p=0,001$) kardial dekompensiert waren, übrige Komplikationen traten in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied auf. Bei der nachstationären Beobachtung im Rahmen eines im Zeitraum von $1,9 \pm 1,1$ Jahren erfolgten Follow-up's, gaben erwartungsgemäß die MADIT II-Patienten eine hochsignifikant niedrigere LV-Pumpfunktion ($26,2 \pm 3,8$ vs. $56,8 \pm 13,7$, $p=0,001$) und eine signifikant häufigere kardialbedingte Re-Hospitalisation (23,9% vs. 11,5%, $p=0,012$) an als die übrigen Patienten. Die Analyse des mittleren NYHA-Wertes zwischen MADIT II- und den übrigen Patienten ergab mit $2,8 \pm 1,7$ vs. $2,7 \pm 2,1$ nicht signifikante tendenzielle Unterschiede ($p=0,056$). Eine NYHA-Klasse \geq II hatten hochsignifikant häufiger MADIT II-Patienten mit 74,4% vs. 47,3% ($p=0,001$).

Die Vergleichsanalyse der Gesamtmortalität (17,3% vs. 10,3%) bei MADIT II-Patienten gegenüber den übrigen Patienten mit STEMI ergab keinen signifikanten Unterschied ($p>0,05$). Eine Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode zeigte aber dass die Überlebenskurve vom gesamten MADIT II-Kollektiv und die Überlebenskurve von „nicht-MADIT II-Patienten“ erst in einem Intervall von ca. 2 Jahren bedeutsam auseinanderwich. Dieses Ergebnis entspricht den Daten der MADIT, MUSST und MADIT II-Studien, die belegen, dass der größte Gewinn durch die ICD-Implantation frühestens nach 6 Monaten nach dem akuten Ereignis zu erwarten ist.

Die vergleichbar gute Prognose von MADIT II-Patienten und den übrigen Patienten mit STEMI könnte durch eine optimale medikamentöse Therapie erklärt werden. In unserer Untersuchung erhielten MADIT II-Patienten hochsignifikant häufiger ACE-Hemmer (91,3% vs. 73,8%), Digitalis (28,3% vs. 8,9%) und Diuretika (56,5% vs. 21,3%). β -Blocker (89,1% vs. 89,3%), Acetylsalicylsäure (91,3% vs. 95,8%) und Statine (80,4% vs. 79,8%) erhielten die Patienten in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Dabei ist die häufigere Gabe von einigen Medikamenten bzw. Medikamentengruppen bei Patienten aus unserer Studiengruppe als bei

MADIT-II-Studien-Population auffällig (91,3% vs. 68% für ACE-Hemmern und 89,1% vs. 70% für β -Blocker), sowie die häufigere Therapie mit CSE-Hemmern (80,4% vs. 67%). Digitalis (28,3% vs. 57%) und Diuretika (56,5% vs. 72%) wurden häufiger den MADIT II-Studien-Patienten verordnet.

Auffällig ist eine, trotz insgesamt zunehmender Patientenanzahl mit STEMI bei kontinuierlich zunehmendem Anteil der Reperfusionstherapie, konstant gebliebene Patientenanzahl (5,5 – 5,8%), die die MADIT II-Studien-Kriterien erfüllen.

Zusammenfassend konnten bei MADIT-II-Patienten keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität, kumulativen kardiovaskulären Ereignissen und KHK-Progression unabhängig von ICD-Implantation nachgewiesen werden, als bei übrigen Patienten mit STEMI. Eine Überlebensanalyse weist aber darauf hin, dass die Patienten mit MADIT-II-Kriterien von einer ICD-Implantation erst in einigen Monaten nach STEMI profitieren können.

9 Schrifttum

- 1 W. Kochsiek, W. Lehmacher, P. Stiefelhagen et al. (2003). Reduzierte Pumpfunktion nach Myokardinfarkt. Internist 2003;44:110-112
- 2 Seydoux, C., J.-J. Goy, P. Beuret et al. : Effectiveness of perkutaneos transluminal coronary angioplastiy in cardiogenic shock during acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 69 (1992), 968-969.
- 3 Heintzen MP, Motz W, Leschke M et al. (1994) PTCA im Stadium des akuten Myokardinfarktes : Hospitalverlauf von 785 konsekutiven Patienten. Z. Kardiol. 83: 404-413
- 4 Ellis SG, O'Neill WW, Bates ER et al. (1989) Coronary angioplasty as primary therapy for acute myokardial infarktion 6 to 48 hours after symptom onset : report of an initial experience. J Am Coll Cardiol 13 :1122-1126.
- 5 Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. (2003) Prospective evalution of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary result from the TETAMI registry and randomized trial. Circilation 108(16 Suppl 1): III14-21
- 6 Priori SG, Aliot E, Blomstro-Lundqvist C, et al. (2003) Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003 ; 24:13-5.
- 7 Bengtson J, Kaplan A, Pieper K et al. (1992) Prognosis in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction in the Interventional Era. J Am Coll Cardiol 20 : 1482-1489.
- 8 Brodie B, Grines C, Ivanhoe R et al. (1994) Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Final results from the primary angioplasty registry. Circulation 90 : 156-162
- 9 Emmerich K, Ulbrich L, Probst H et al. (1995) Cardiogenic shock in acute myocardial infarction. Improving survival rates by primary coronary angioplasty. Z. Kardiol 84 (Suppl 2) : 25-42.
- 10 Daubert JP (2002) Results and outcome of electrophysiologic testing in MADIT II. Oral presentation, Cardiosim, Nizza
- 11 Lee L, Bates E, Pitt B, Walton J et al. (1988) PTCA improves survival in acute myocardialin ifarction complicated by cardiogenic shock. Circulation 78 : 1345-1351.

- 12 Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1996) Die Innere Medizin. Schattauer, 1996, 9 Aufl:217-230.
- 13 Young JJ, Kereiakes DJ (2003) Pharmacologic reperfusion strategies for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. Rev Cardiovasc Med; 4(4):216-27.
- 14 Sakakibara M, Tochiki H, Sasaki T et al. (1998) Beneficial effects of mechanical reperfusion therapy on left ventricular remodeling and late outcome following myocardial infarction. Jpn Heart J 39 : 419-433.
- 15 European Myocardial Infarction Project Group (1993) Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. N. Engl J Med 329 : 383-389.
- 16 Roux S, Christeller S, Lüdin E (1992) Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis : A metaanalysis. J Am Coll Cardiol 19 : 671-677.
- 17 The GUSTO Angiographic Investigators: The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:1615-1622.
- 18 Grinfeld L, Berrocal D, and Belardi J (1996) Fibrinolytics vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (FAP). J Am Coll Cardiol 27 (Suppl) : A-222.
- 19 Landau C, Glamann DB, Willard JE et al. (1994) Coronary angioplasty in the patient with acute myocardial infarction. Am J Med 96: 536-543
- 20 Zimmermann J et al (1999) Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. Circulation 99:1671-1677.
- 21 Heintzen MP, Michel C.J., Schlüter S. et al. (1997) Interventionelle Therapie beim akuten Myokardinfarkt. Der Internist 38:44-52. Springer-Verlag 1997.
- 22 F. Zijlstra, de Boer MJ, Hoorntje JC et al. (1993) A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl J Med 328:680-684.
- 23 Opic LH, Yusuf S, Kubler W et al. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 1000 studies. Prog cardiovasc dis 2000; 43: 171-96
- 24 Stierle U, Niederstadt C (2003) Klinikleitfaden Kardiologie. 3 Auflage, Urban und Fischer Verlag; S: 95,181-260.

- 25 Straumann E, Bertel O (2002) Acute coronary Syndrome and myocardial infarct-new definitions. Ther Umsch. 59(2): 66-71.
- 26 Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H et al. (2003) Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. Acta Diabetol.40 Suppl 2: S343-7.
- 27 Metha RH, Sadig I, Goldberg RJ et al. (2004) Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 147(2):253-9.
- 28 Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial infarction (2000) Eur heart J 21:1502-1513.
- 29 Heidland UE, Michel CJ, Aktug O, et al. (2002) Determinanten des Langzeitverlaufes über drei Jahre nach Stent-Implantation bei akutem Myokardinfarkt. Z Kardiologie 91:905-912.
- 30 Schirdewahn P, Kottkamp H, Dorzewski A, et al. (2004) Plötzlicher Herztod und ICD-Therapie. J Kardiologie 2004; 11 (suppl A, Forum Rhythmologie): 3-10
- 31 Bertrand MW, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 221: 1406-32.
- 32 Pfeffer MA et al., Effect of captopril of mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992; 327: 669-677
- 33 Cannon CP (1998) Time to treatment of acute myocardial infarction revisited. Current Opinion in Cardiology 13: 254-266.
- 34 The Consensus Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure (Consensus) N Engl J Med 1987; 316:1429-35
- 35 Rupprecht H-J, Genth-Zotz S, Jungmair W et al. (2004). Z Kardiologie 93; IV/1-IV/8.
- 36 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 326: 242-250; 326: 310-318.
- 37 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325: 293-302

- 38 Hall AS et al., Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349: 1493-47
- 39 Galvani M, Panteghini M, Ottani F (2002). New definition of myocardial infarction: analysis of the consensus document ESC/ACC and thoughts about applicability to the Italian health situation. *Ital heart J* 3(9 Suppl):1235.
- 40 Pitt B et al (2000) Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355: 1582-1587
- 41 MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353: 2001-07
- 42 D Hausmann, H Drexler (1998) Das akute Koronarsyndrom. *Internist* 39:133-141. Springer-Verlag 1998.
- 43 Michel CJ, Heintzen MP, Strauer BE (1997) Spätreperfusion beim akuten Myokard- infarkt. Bedeutung der offenen Infarktarterie. *Dtsch Med Wschr* 122: 415-421
- 44 CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
- 45 Uretsky BF et al., Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: result of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-62
- 46 Schuster S, Koch A, Burczyk U et al., für die Mitra-Studiengruppe (1997) Frühbehandlung des akuten Mykardinfarktes. Umsetzung von Therapierichtlinien in den klinischen Alltag, MITRA Pilotphase. *Z. Kardiologie* 86:273-283
- 47 Young JB et al. Superiority of "Triple" Drug Therapy in Heart Failure: Insights from the PROVED and RADIANCE Trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 686-92
- 48 Aronow HD, Topol EJ, Roe MT et al. (2001) Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: An observational study. *Lancet* 357:1063-1068.
- 49 Michels KB, Yusuf S (1995) Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates ? *Circulation* 91 : 476-485

- 50 Kaul P, Newby LK, Fu Y et al (2003) Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol* 41(3):371-80.
- 51 Hasdai D, Holmes DR Jr, Topol EJ et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from GUSTO-III. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Eur Heart J*. 1999 Jan;20(2):128-35
- 52 Katus HA, Remppis A, Neumann FJ et al. (1991) Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83 : 902-912
- 53 Prellwitz W, Hafner G, Rupprecht HJ, Meyer J (1996) Diagnostische Wertigkeit der Troponine. *Med Klin* 91 : 336-342
- 54 Ries M, Rupprecht H-J, Dudsjak H et al. (1999) Freisetzung von Troponin T im Rahmen der PTCA bei den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris. *Z. Kardiologie* 88 : 914-921
- 55 Kober (1998) Welchen Einfluß besitzt die PTCA auf die Prognose der koronaren Herzerkrankung. *Z. Kardiologie* 87 : Suppl 3, 34-42
- 56 Arntz H.-R., Schuster H.-P (2000). Notfalltherapie bei akutem Myokardinfarkt. Steinkopff Verlag Darmstadt 2000: 1-2.
- 57 Zeymer U., Neuhaus K.-L. (2000) Thrombolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Z. Kardiologie* 89: Suppl 4, IV/30-IV/40
- 58 Streffgen J. Diuretika bei Herzinsuffizienz. *Internist* 1998; 3: 320-7
- 59 Brodson A, More RS, Chauhan A (1999) The role coronary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 75:591-598.
- 60 Heidland UE, Klimek WJ, Michel CJ et al. (1997) Der akute Koronargefäßverschluss nach PTCA-Möglichkeit der Risikostatifizierung mittels quantitativer Koronarangiographie, klinischer Determinanten und laborhemischer Parameter. *Z Kardiologie* 86:982-989.
- 61 Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, et al. (1997) Früh- und Langzeitergebnisse der direkten PTCA bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. *Z Kardiologie* 86:703-711.
- 62 Kelm M., Strauer B.E. (2001). Interventionelle Therapie des akuten Herzinfarktes. *Internist* 42:686-698. Springer-Verlag 2001.

- 63 Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol 90: 218-237. Steinkopff Verlag 2001.
- 64 Strauer B.E.. Akuter Myokardinfarkt. Internist 42: 629-630. Springer-Verlag 2001
- 65 Lercher P, Rotman B, Scherr D et al. (2003) The impact of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II in a university hospital--do all patients with myocardial infarction and reduced left ventricular function need an implantable cardioverter-defibrillator? Wien Klin Wochenschr. 2003 Mar 31;115(5-6):167-74
- 66 Rupprecht HJ, Meyer J (2002) Modernes Reperusionsmanagement bei akutem Myokardinfarkt. Internist 43:90-95.
- 67 Lange AP, Szucs TD. Kosteneffektivität von Atorvastatin bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms in Deutschland anhand der MIRACL-Studie. Med Klin (Munich). 2004 Sep 15;99(9):500-5.
- 68 Lee L, Erbel R, Brown TM et al (1991). Multicenter registry of angioplasty therapy of cardiogenic shock: initial and long-term survival. J Am Coll Cardiol 17:599-603.
- 69 Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A et al. (1998) ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). J Am Coll Cardiol. 1998 Apr;31(5):1175-209.
- 70 The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmics-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576-83
- 71 Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000 Aug 15;102(7):748-54.
- 72 Connolly SE, Gent M, Roberts RS et al. (2000) Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000 Mar 21;101(11):1297-302.
- 73 Buxton AE, Lee KL, Fischer JD, et al (1999) A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999 ; 341:1882-90.

- 74 Kadisch A, Dyer A, Daubert JP et al. (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2151-8.
- 75 E. Sorges, J. Carlsson, S. Miketic et al. (2000). Sofortdiagnose und Soforttherapie durch den zuerst eintreffenden Arzt. Steinkopff Verlag Darmstadt 2000: 28-37.
- 76 De Wood MA, Spores J, Motske R et al. (1980) Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 303: 897-902
- 77 R. Erbel, H.J. Engel, W. Kübler (1997) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislau fforschung. Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. Z. Kardiol 86: 1040-1063.
- 78 H. Arntz, U. Tebbe, H.P. Schuster et al. (2000). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. Z Kardiol 89:364-372.
- 79 Harrisons Innere Medizin 1 (1995) Dt. Ausgabe der 13 Auflage/hrsg. Bd 1, Kapitel 202; 1253-65.
- 80 Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM Risk Stratification after Myocardial Infarction. Ann Intern Med 1997;126:561-82
- 81 H.-R. Arntz (2000) Das Konzept der prähospitalen Thrombolyse . Steinkopff Verlag Darmstadt 2000: 38-46.
- 82 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2140-50.
- 83 D. Hahne (1999) Myokardinfarkt-Register: Daten von 15000 Patienten geprüft. Deutsches Ärzteblatt 96, Ausgabe 5 vom 05.02.1999. S. A-300/B-239/C-226.
- 84 S Yusuf et al. (1990) Routine medical management of acute myocardial infarction. Lessons from overviews of recent randomized controlled trials. Circulation 82 (3 Suppl):II 1 17-34.
- 85 Khush KK, Waters D. Lessons from the PROVE-IT trial. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. Cleve Clin J Med. 2004 Aug;71(8):609-16.

- 86 AK Berger, Schulman KA, Gersh BJ et al. (1999) Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the Management of acute myocardial infarction in elderly patients. JAMA 1999;282, No.4:341-348.
- 87 S Wagner et al. (1999) Akuter Myokardinfarkt in Deutschland im Zeitraum zwischen 1996 und 1998: Therapie und hospitaler Verlauf. Ergebnisse des Myokardinfarktregisters (MIR) in Deutschland. Z Kardiologie 88:857-867.
- 88 ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines)-Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) (2001). Circulation 103 (24):3019
- 89 Kelm M, Strauer BE (2000) Akuter Myokardinfarkt-primäre Angioplastie oder Thrombolyse? Internist 41:1331-1343. Springer-Verlag 2000.
- 90 Davies MU, Thomas AC (1985) Plaque fissuring –the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Br Heart J 53: 363-373.
- 91 Waldecker B, Waas W, Haberbosch W et al. (1999) Akuter Myokardinfarkt spät nach aortokoronarer Bypassoperation: Angiographische Befunde und klinische Ergebnisse eines invasiven Vorgehens. Z Kardiologie 88:868-874.
- 92 Stone GW, Grines CL, Browne KF et al. (1995) Predictors of in-Hospital and 6-Month Outcome After Acute Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial. JACC Vol 25, No.2:370-7.
- 93 Bigger JT Jr (1997) Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1569-75.
- 94 Bansch D, Antz M, Boczor S et al. (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation. 2002 Mar 26;105(12):1453-8.
- 95 Cannom DS, Implantable Cardioverter Defibrillator trials: what's new? Curr Opin Cardiol 2002; 17: 29-35
- 96 Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
- 97 Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J et al. (1998) The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. Circulation. 1998 Jun 2;97(21):2129-35.

- 98 Pachinger O. (2002) Der akute Herzinfarkt: Optimale Reperusionsstrategie 2002. J Kardiologie 9(6);225.
- 99 Huber K. (2000) Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der instabilen Angina pectoris und des Non-Q-Wave-Myokardinfarktes: vorgeschlagene Revisionen. J Kardiologie 7(2):60-72.
- 100 Seggewiß, HK Schmidt, D. Fassbender (1993) Koronarangioplastie bei instabiler Angina pectoris: sofort oder im Intervall? Dtsch. Med. Wschr. 118;1611-1616. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1993.
- 101 Joint ESC/ACC Committee. Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000; 21:1502-1513.
- 102 Center for Disease Control. State specific mortality from sudden cardiac death- United States, 2002; 51: 123-126 (Medline)
- 103 Myerburg RJ., Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function and time-dependance of risk. Circulation 1992; 85 (1 suppl):12-110
- 104 The GUSTO IIb Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336:1621-8
- 105 Every NR, Parsons LS, Hlatky M et al. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1996; 335:1253-60.
- 106 De Geare VS, Stone GW, Grines L et al. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). Am J of Cardiol 2000; 86:30-4
- 107 Berger PB, Holmes DR Jr, Stebbins AL et al. (1997) for the GUSTO-1 Investigators. Impact of an Aggressive Invasive Catheterisation and Revascularisation Strategy on Mortality in Patients with Cardiogenic Shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. Circulation. 1997 Jul 1; 96(1):122-7
- 108 Waters D, Schwartz GG, Olsson AG (2001). The Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2001; 2(3):111-114

- 109 West NE, Ruygrok PN, Disco CM et al. (2004). Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 24;109(7):867-73.
- 110 Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol*. 1997 Dec;30(7):1589-97
- 111 Hinkle LE Jr. Thaler HT. Clinical classification of cardiac death. *Circulation* 1982: 457-64
- 112 Kannel WB, Plehn JF, Cuppels LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988; 115: 869-75
- 113 Greene HL, Richardson DW, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Echt DS, et al. Classification of death after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study) *Am J Cardiol* 1989; 63: 1-6
- 114 Mannebach H, Horstkotte D (2000). Akuter Myokardinfarkt: interventionelle Therapie Optionen. Steinkopff Verlag 2000;79-91
- 115 Kurt J.G. Schmailzl, F. Hölschermann et al. (2003). Das Akute Koronarsyndrom: ST-Hebungsinfarkt. *Wien Med Wochenschr*. 2003;153(19-20) :434-449
- 116 The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57
- 117 E Erdmann (2000). Herzinsuffizienz. 2. Auflage. Wiss. Verl-Ges.,2000. S;152-167,402-404
- 118 H.-P. Bestehorn (2001). Interventionelle Kardiologie. 2 Aufl.-Stuttgart; New York; Thieme, 2001
- 119 Volpi, De Vita C, Franzosi MG et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. Result of the GISSI-2 Data Base. *Circulation*. 1993 Aug;88(2):416-29.
- 120 Redwood SR, Odemuyiwa O, Hnatkova K et al. Selection of dichotomy limits for multifactorial prediction of arrhythmic events and mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1278-87

- 121 Khot UN, Jia G, Moliterno DJ et al.(2003). Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes : the enduring value of Killip classification. JAMA. 2003 Oct 22;290(16): 2174-81
- 122 DeGeare VS, Boura JA, Grines LL et al. (2001). Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2001 May 1;87(9): 1035-8
- 123 Yagi M, Nakao K, Honda t et al. (2004). Clinical characteristics and early outcomes of very elderly patients in the reperfusion era. Int J Cardiol. 2004 Mar;94(1): 41-6
- 124 Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions.. J Am Coll Cardiol 1999;33: 1756- 824
- 125 Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. Circulation 1995;91: 1659-68
- 126 Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP et al. Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Circulation. 2000 May 16;101(19):2239-46.
- 127 E. Giannitsis, M. Müller-Bardorff, H.A.Katus (2001). Der akute Herzinfarkt- Neue Definition und diagnostische Strategien. Internist 2001-42;641-648. Springer-Verlag 2001
- 128 MONICA/KORA Herzinfarktregister Augsburg 1985-2001. www.herzschlag-info.de
- 129 Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Am Coll Cardiol 1999;34:890-911
- 130 C. Bode (2004). Akuttherapie bei AMI- Aktueller Stand. Z Kardiologie 93:Suppl 1, I/7-I/9 (2004).
- 131 Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factor for sudden cardiac death in middle aged British men. Circulation 1995; 91: 1749-56

- 132 Sesselberg HW, Moss AJ, Steinberg J, Carroll E, Zareba W, Daubert J, Huang DT. Factors associated with ventricular inducibility in the MADIT-II study population. *Am J Cardiol.* 2003 Apr 15;91(8):1002-4,
- 133 Farre J, Cabrera JA, Romero J, Rubio JM. Therapeutic decision tree for patients with sustained ventricular tachyarrhythmias or aborted cardiac arrest: a critical review of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator trial and the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 2;86(9A):44K-51K. Review.
- 134 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 1: 397-401.
- 135 Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, Pires LA, Gold MR, Packer DL, Josephson ME, Prystowsky EN, Talajic MR; MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 2002 Nov 5;106(19):2466-72.
- 136 Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RI, Antman EM, Alpert JS, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 Nov;13(11):1183-99.
- 137 Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM . The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocard infarction. *Circulation* 69; 250-259
- 138 Spotnitz HM, Herre JM, Raza ST, Hammon JW Jr, Baker LD Jr, Fitzgerald DM, Kron IL, Bigger JT Jr. Effect of implantable cardioverter-defibrillator implantation on surgical morbidity in the CABG Patch Trial. Surgical Investigators of the Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial. *Circulation.* 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II77-80.

- 139 Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001 Sep 25;104(13):1489-93.
- 140 Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, O'Toole MF, Tang A, Fisher JD, Coromilas J, Talajic M, Hafley G. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1937-45.
- 141 V. Hombach (2001). Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Schattauer Verlagsgesellschaft GmbH 2001; 333-334.
- 142 Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):543-89.
- 143 Kleipzig H. (1992). Herzkrankheiten. 6 Auflage, Thieme, 1992; S.227
- 144 Ryan TJ, Anderson JL, Antmann EM et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428
- 145 Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep;36 (3 Suppl A):1063-70.
- 146 H.-R. Arntz (2004). Empfehlungen für die Sekundärprävention nach Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 93: Suppl 1, I/23-I/25 (2004).
- 147 Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE (1996). Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt. *Internist (Berl)*. 1996 Jun;37(6):585-96.
- 148 Lee KL, Hafley G, Fisher JD, Gold MR, Prystowsky EN, Talajic M, Josephson ME, Packer DL, Buxton AE; Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation*. 2002 Jul 9;106(2):233-8.
- 149 Rouleau JL, Talajic M, Sussex B et al. (1996). Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1119-27.

- 150 Löwel H., Engel S., Hörmann A. et al. 2000. Akuter Herzinfarkt und plötzlicher Herztod aus epidemiologischer Sicht. Steinkopff Verlag 2000; S.13-22
- 151 Willich S.N.: Neue Aspekte zur Epidemiologie des plötzlichen Herztodes. Internist 1996; 37:12-17
- 152 Hamm CW, Arntz HR, Bode C et al. Leitlinien Akutes Koronarsyndrom Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST- Hebung. Z Kardiologie 2004; 93: 324-341
- 153 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force of the ESC. Eur Heart J. 2003; 24: 26-66
- 154 Frishmann WH, Cheng A. Secondary prevention of myocardial infarction: Role of β -adrenergic blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. Am Heart J 1999; 137: S25-34
- 155 Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M et al. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. Am J Cardiol. 1996 May 15; 77(12): 1052-6.
- 156 Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population : the Paris Prospektive Study I. Circulation 1999; 99: 1978-83
- 157 Antman EM, Braunwald E. Akute Myocardialinfarction. In Braunwald E. Heart Disease. 1184-1288, 5th Edition, Saunders, Philadelphia.
- 158 Wienberger H, Schiele R, Gitt AK et al. (2001). Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice MIR and MITRA Study Groups. Myocardial Infarction Registry. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction . 1: Am J Cardiol. 2001 Mar 15;87(6):782-5, A8
- 159 Darius H, Meyer J (2001). Medikamentöse Therapie nach Herzinfarkt. Internist 42:699-712. Springer Verlag 2001.
- 160 Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH, Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol. 2003 Aug 20;42(4):652-8.
- 161 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). Circulation. 2000 Aug 8;102(6):624-9.

- 162 Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997 Apr 1;126(7):561-82.
- 163 Nienaber C.A., Bleifeld W.. Individualisierte Risikostratifizierung in der Post-infarctphase . *Dtsch. Med. Wschr.* 111 (1986), 1652-1656.
- 164 Ortiz M, Almendral J, Lopez-Palop R, Villacastin J, Arenal A. Determinants of inducibility of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2001 Jun 1;87(11):1255-9.
- 165 Hasdai D, Topol EJ, Califf RM et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet.* 2000 Aug 26;356(9231):749-56.
- 166 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
- 167 Huikuri HV, Castellanos A, Myerberg RJ Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-82
- 168 Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 369-81
- 169 Keeley EG, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003 Jan 4;361(9351):13-20. Review.
- 170 Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al.: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American college of cardiology/american heart association task force on practise guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101–2113.
- 171 Rose EA, Geljins AC, Moskowitz AJ et al.: The randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) Study Group: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–1443
- 172 Camm AJ, Swartz P: European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 1996.
- 173 Buxton, A. E., Lee, K. L., Fisher, J. D., et al., for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators: A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 341 (1999), 1882–1890

- 174 The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997), 1576–1583
- 175 Connolly, S. J., Gent, M., Roberts, R. S., et al., the CIDS investigators: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter against amiodarone. *Circulation* 101 (2000), 1297–1302. 3 Welch, P. J., Page, R. L., Hamdan, M. H.: Management of ventricular arrhythmias: atrial-based approach. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34 (1999), 621–630
- 176 Zipes DP, Hellens HJJ: Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334–2351
- 177 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al.: Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565–570.
- 178 Schwab JO, Weber S, Schmitt H et al.: Incidence of T-wave alternation after acute myocardial infarction and correlation with other prognostic parameters: Results of a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 957–961.
- 179 Schwab JO, Schmitt H, Coch M et al.: Results and significance of holter monitoring after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 466–469.
- 180 Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ: T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125–126
- 181 Gregoratos, G.: ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 97 (1998), 1325–1335.
- 182 Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J., et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 346 (2002), 877–883.
- 183 Jung W. Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator: Elektrotherapie bei malignen Herzrhythmusstörungen. Darmstadt, Steinkopf-Verlag, 1995

- 184 Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S., et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators: Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996), 1933–1940
- 185 Connolly SJ, Cairns JA: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT). 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology 1996
- 186 Pratt CM, Camm AJ, Cooper W et al., for the SWORD Investigators: Mortality in the Survival With Oral D-Sotalol (SWORD)-Trial: Why did patients die? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 173A.
- 187 Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W et al.: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1718
- 188 Ceremuzynski L, Kleczar E, Kreminska-Pakula M et al.: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-1062
- 189 Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al.: for the CAST-Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788
- 190 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233
- 191 Bundesgesundheitsamt: Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II, Antiarrhythmika der Klassen I und III. *Dt Ärztebl* 1993; 90: A1-2078 ,Heft 30
- 192 Arciero TJ, Jacobsen SJ, Reeder GS et al.: Temporal trends in the Incidence of coronary disease. *Am J Med* 2004; 117: 228–33.
- 193 Cambou JP, Danchin N, Boutalbi Y et al. et les investigateurs USIK 1995 et USIK 2000. Evolution of the management and outcomes of patients admitted for acute myocardial infarction in France from 1995 to 2000: data from the USIK 1995 and USIC 2000 nationwide registries (in France). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2004; 53: 12–7.
- 194 McGovern PG, Jacobs DR, Shahar E et al.: Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 2001; 104: 19–24
- 195 Abildstrom SZ, Rasmussen S, Rosén M, Madsen M: Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart* 2003; 89: 507–11.

- 196 Unal B, Critchley JA, Capewell S: Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101–7.
- 197 Kassiotis J, Mongwa M, Reddy CV. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on QT dispersion post acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Apr;26(4 Pt 1):843-8
- 198 Doval HC et al. For the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-98
- 199 Wiesfeld ACP et al. Beta Adrenergic Blockade in The Treatment of Sustained Ventricular Tachycardia or Ventricular Defibrillation *PACE* 1996; 19: 1026-35
- 200 Lercher P., B.Rottmann,D.Scherr, W.Kraxner,O.Luha,W.Klein. Die Auswirkungen nach dem MADIT-II-Studie in einem kardiologischen Schwerpunktzentrum-müssen alle Postinfarktpatienten mit reduzierter Linksventrikelfunktion einen implantierten Kardioverter-Defibrillator erhalten? *Wien Klin. Wochensh* 2003, 1115/5-6: 167-174
- 201 Singh SN et al. For the Survival Trial of Antiarrhythmic Therapie in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and symptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333: 77-82
- 202 Mower MM. Overview of implantable cardioverter defibrillator in reducing total mortality in the high-risk coronary patient. *Md Med J* 1997; 46(2): 75-8
- 203 Klein H., Auricchio A., Reek S. et al. New primari prevention trias of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunktion: SCD-HeFT and MADIT –II. *Am J Cardiol* 1999; 83:91D-7D
- 204 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004 Dec 9;351(24):2481-8.
- 205 Wijetunga M, Strickberger SA; Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Randomized Trial Amiodarone versus Implantable Defibrillator (AMIOVIRT): background, rationale, design, methods, results and implications. *Card Electrophysiol Rev.* 2003 Dec;7(4):452-6.
- 206 Kadish A, Quigg R, Schaechter A, Anderson KP, Estes M, Levine J. Defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Mar;23(3):338-43.

- 207 Yap Y, Duong T, Bland M. Left ventricular ejection fraction in the thrombolytic Era remains a powerful predictor of long-term, but not short-term all-cause, cardiac and arrhythmic mortality after myocardial infarction – a secondary meta-analysis of 2828 patients. *Heart* 83: 55
- 208 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50
- 209 Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, Gulizia M, Mangiameli S, Montenero AS, Pedretti RF, Uriarte JA, Sermasi S, Nisam S; BEST + ICD Trial Investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment. The BEta-blocker STRategy plus ICD trial. *Europace*. 2005 Jul;7(4):327-37.
- 210 Yap YG , Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pedersen C, Kober L, Connolly SJ, Marchant B, Camm AJ Prognostic impact of demographic factors and clinical features on the mode of death in high-risk patients after myocardial infarction--a combined analysis from multicenter trials. *Clin Cardiol*. 2005 Oct;28(10):471-8.
- 211 Yap YG, Duong T, Bland M, Malik M, Torp-Pedersen C, Kober L, Connolly SJ, Marchant B, Camm J. Temporal trends on the risk of arrhythmic vs. non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(14):1350-2.
- 212 Sanchez JM, Katsiyannis WT, Gage BF, Chen J, Faddis MN, Gleva MJ, Smith TW, Lindsay BD. Implantable cardioverter-defibrillator therapy improves long-term survival in patients with unexplained syncope, cardiomyopathy, and a negative electrophysiologic study. *Heart Rhythm*. 2005 Apr;2(4):374-5.
- 213 Ho IC, Passeri JJ, Guy ML, Ruskin JN, Ellinor PT. Impact of the multicenter automatic defibrillator implantation trial on clinical practice. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006 Jan;11(1):20-7.
- 214 Hreybe H, Bedi M, Ezzeddine R, Barrington W, Jain S, Ngwu O, Saba S. Indications for internal cardioverter defibrillator implantation predict time to first shock and the modulating effect of beta-blockers. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):1064.
- 214 Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):46-52.

- 215 Hohnloser S et al.. Wirksamkeit und Sicherheit einer Sotalol-Therapie bei Patienten mit implantierbarem Defibrillator: Ergebnisse einer prospektiven doppel-blinden, randomisierten, Placebokontrollierten, internationalen Multizenter-Studie. Z Kardiol 1999; 88 su1:264
- 216 Trappe H.-J et al. Medikamentöse Therapie 168-174, in: Wietholt D. Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren. 1997, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
- 217 Gillis AM et al. Long-term Reproducibility of Ventricular Tachycardia Induction in Patients with Implantable Cardioverter/Defibrillator. Circulations 1995; 91: 2605-2613
- 218 Böcker D. et al. Are electrophysiological studies needed for before implantable cardioverter defibrillator surgery? Eur Heart J 1997; 18: 548-551
- 219 Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, Z Kardiol 90: 218- 237, Steinkopf Verlag, 2001
- 220 Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. J intern Med. 237: 135-141
- 221 Massie BM, Shah NB, The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. Current Opinion Cardiol. 11: 221-226
- 222 McMurrey JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart 83: 596-602
- 223 Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation. 1993 Jul;88(1):107-15.
- 224 Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J. 1994 Aug;72(2 Suppl):S3-9.
- 225 Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Gersch BJ, Kottke TE, McCann HA, Balley KR, Ballard DJ The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc. 1993 Dec;68(12):1143-50.
- 225 Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol. 1992 Aug;20(2):301-6.
- 226 Bristow MR Why does the myocardium fail? Insights from the basic science. Lancet 1998; 352: 8-14
- 227 Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. Am J Cardiol. 83:1A-38A 1999.

- 228 Senni, M., Tribouilloy, C. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Evans, J. M., Bailey, K. R. and Redfield, M. M. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 98:2282-9 1998.
- 229 Vasan, R. S., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Evans, J. C., Reiss, C. K. and Levy, D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 33:1948-55 1999.
- 230 Cowie, M. R., Wood, D. A., Coats, A. J., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., Suresh, V. and Sutton, G. C. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 20:421-8 1999.
- 231 Felker, G. M., Thompson, R. E., Hare, J. M., Hruban, R. H., Clemetson, D. E., Howard, D. L., Baughman, K. L. and Kasper, E. K. Underlying causes and longterm survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 342:1077-84 2000.
- 232 Kannel, W. B. and Belanger, A. J. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 121:951-957 1991.
- 233 MERFIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 353:2001-7 1999.
- 234 The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 336:525-533 1997.
- 235 Cohn, J. N., Ferrari, R. and Sharpe, N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 35:569-82 2000.
- 236 McMurray, J. J., Ray, S. G., Abdullah, I., Dargie, H. J. and Morton, J. J. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation*. 85:1374-1379 1992.
- 237 Middelkauff, H. R. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Current Opinion Cardiol*. 12:265-275 1997
- 238 Pousset, F., Isnard, R., Lechat, P., Kalotka, H., Carayon, A., Maistre, G., Escolano, S., Thomas, D. and Komajda, M. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 18:254-8 1997
- 239 Shan, K., Kurrelmeyer, K., Seta, Y., Wang, F., Dibbs, Z., Deswal, A., Lee-Jackson, D. and Mann, D. L. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Current Opinion Cardiol*. 12:218-223 1997

- 240 Yazaki, Y. and Yamazaki, T. Reversing congestive heart failure with endothelin receptor antagonists. *Circulation*. 95:1752-1754 1997
- 241 Schocken, D. D., Arrieta, M. I., Leaverton, P. E. and Ross, E. A. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 20:301-306 1992
- 242 Sabbah, H. N. and Sharov, V. G. Apoptosis in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 40:549-62 1998
- 243 Tan, L. B., Jalil, J. E., Pick, R., Janicki, J. S. and Weber, K. T. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 69:1185-95 1991
- 244 Wheeldon NM et al. Diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1994, 15: 1689-97
- 245 Lenarda, D. I. A., Secoli, G., Perkan, A., Gregori, D., Lardieri, G., Pinamonti, B., Sinagra, G., Zecchin, M., Carnerini, F., Heart, Muscle, Disease, Study and Group. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 72:46-51 1994
- 246 Cohn, J. N., Johnson, G., Ziesche, S., Cobb, F., Francis, G., Tristani, F., Smith, R., Dunkman, B., Loeb, H., Wong, M., Bhat, G., Goldman, S., Flechter, R. D., Doherty, J., Hughes, V., Carson, P., Cintron, G., Shabetai, R. and Haakenson, C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 325:303-310 1991
- 247 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 325:293-302 1991
- 248 The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 316:1429-1435 1987
- 249 Maggioni AP et al. Predictors of 1 year mortality in 2086 outpatients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (suppl A): 218a
- 250 European Study Group of Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003
- 251 MacIntyre K et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. *Circulations* 2000; 102: 1126-31
- 252 Mosterd et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999; 20: 447-55

- 253 Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D, Lifetime risk of developing congestive heart failure: the Framingham heart study. *Circulation* 2002; 106: 3068-72
- 254 Kenchaiah S et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002 347: 305-13
- 255 Wood DA. Preventing clinical heart failure: the rationale and scientific evidence. *Heart* 2002; 88 Suppl. 2: ii 15-22
- 256 Morgan S. et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 199; 318: 368-372
- 257 Davis RC et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart Failure in high risk patients: community based epidemiological study. *BMJ* 2002; 325: 1156
- 258 Redfield MM et al. Burden of systolic and dyastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *JAMA* 2003, 289:194-202
- 259 Fischer M et al. Prevalence of the left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler-echocardiographic –based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-8
- 260 Wang TJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2000; 101: 2118-21
- 261 Fox KM. Coronary artery disease at the cause of incedent heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-36
- 262 The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Ninth official report 1992. *J Heart Lung Transplant.* 11:599-606 (1992).
- 263 Flathers MD et al., Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000 May 6;355(9215):1575-81.
- 264 Pitt B et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
- 265 Pitt B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1309-21. Epub 2003 Mar 31. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 May 29;348(22):2271

- 266 Pfeffer et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):759-66.
- 267 Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 507-13
- 268 Packer et al. Effekt of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107-14
- 269 H.-J. Trappe, Tachykarde Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz Herzmedizin 2006; 127-128.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Peter Paranski, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und hilfsmittel angefertigt habe.

Lebenslauf

von

Peter Paranski

geb. am 28.03.1972

in

Himki, Russland

Schulische Ausbildung:

1979-1989 Mittelschule Nr. 7 in Reutov, Bezirk Moskau

Juni 1989 Abitur

Studium:

Juli 1989
bis Juli 1995 Studium der Humanmedizin an der Russischen Staatlichen
Medizinischen Universität, Moskau

Juli 1995 Ablegen des dritten Staatsexamens

Ärztliche Tätigkeit:

1995-1997 Klinische Ordinatur (Assistenzarzt) im Fach Chirurgie der
Russischen Staatlichen Medizinischen Universität, Klinik für
Allgemein- und Visceralchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med.
V.Bujanov)

Juli 1997 Ablegen der Qualifikationsprüfung im Fach Allgemein- und
Visceralchirurgie

1997-1999 Arzt im Fach Allgemein- und Visceralchirurgie,
städtisches Klinikum Balaschiha, Bezirk Moskau

- 1997-1999 Dienstchirurg im Fach Allgemein- und Visceralchirurgie,
Chirurgischen Klinik Nr. 13, Moskau
Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie der Russischen
Staatlichen Medizinischen Universität (Dir.: Prof. Dr. V.Bujanov)
- Mai 1999 Umsiedlung nach Deutschland
- April 2000-
Dez. 2002 Assistenzarzt, Universitätsklinik Rostock, Klinik für Visceral-,Thorax-
Gefäß- und Transplantationschirurgie
Dir.: Prof. Dr. Dr. h. c. U. T. Hopt
- Januar 2002-
März 2003 Assistenzarzt, Klinik für Chirurgie IV (Allgemein, Visceral- und
Unfallchirurgie), Johanniter Krankenhaus im
Fläming gGmbH, Jüterbog, CA Dr. W.Matting
- März 2003-
März 2006 Assistenzarzt, St. Josefs Krankenhaus, Potsdam, Klinik für
Allgemein-, Unfall- und Gefäßchirurgie, Potsdam, akademisches
Lehrkrankenhaus der Freien Universität Berlin, CA Dr. J.Marsch
- Februar 2006 Facharzt für Chirurgie
- April 2006 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
- Seit April 2006 Assistenzarzt, städtisches Klinikum Brandenburg, Klinik für
Gefäßchirurgie, Brandenburg an der Havel, akademisches
Lehrkrankenhaus der Charité, CA Dr. W.Haacke

Potsdam, den 28.03.2008

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Überlassung des Themas bei Herrn Professor Dr. med. Christoph A. Nienaber herzlich bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank den Herrn PD Dr. Tushar Chatterjee für seine wertvolle Unterstützung bei der Beurteilung der Daten und bei der Anfertigung der Arbeit.

Thesen

Zur wissenschaftlichen Arbeit

Retrospektive Analyse der Prognose und Mortalität von MADIT II-
Patienten
nach ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und PCI.

Inaugurardissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Peter Paranski

aus Potsdam

Rostock 2008

- 1 Das Ziel der Therapie des akuten Myokardinfarktes ist eine Verkleinerung der Myokardnekrose mittels einer raschen und kompletten Myokardreperfusion und die Verhinderung des linksventrikulären Remodelings durch eine optimale medikamentöse Nachbehandlung.
- 2 Eine ischämische Myokardläsion bei unzureichender oder fehlender Reperfusion führt zur Bildung von myokardialen Narben und zum Myokardremodeling, die für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz verantwortlich sind.
- 3 Der plötzliche Herztod gehört zu den häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern. Ca. 80% der Patienten, die infolge des plötzlichen Herztodes versterben, haben eine koronare Herzkrankheit. Man schätzt die Anzahl an ventrikulären Tachykardien, die für einen plötzlichen Herztod verantwortlich sind, mit ca. 75% ein und an Bradykardien mit ca. 25%.
- 4 Zurzeit ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators die effektivste Therapiemaßnahme zur Prävention des plötzlichen Herztodes. Ausschlaggebend in diesem Hinblick war die MADIT-II-Studie, in die über vier lang Jahre 1232 Patienten rekrutiert wurden. Durch Implantation eines Kardioverter-Defibrillators konnte eine Reduktion des Versterbens an kardialen Ursachen um 31% erzielt werden.
- 5 Im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2004 wurden in der Universitätsklinik Rostock insgesamt 1445 Patienten mit akutem Myokardinfarkt behandelt. Unsere Untersuchung umfasst 855 Patienten mit Zustand nach STEMI, die in 2 Gruppen verteilt wurden: Patienten, die die Kriterien der MADIT-II-Studie erfüllten und somit Kandidaten für eine ICD-Implantation waren, und diejenige, die die Kriterien der MADIT-II-Studie nicht erfüllten und von einer ICD-Implantation nach den Ergebnissen der MADIT-II-Studie nicht profitieren hätten können. Beide Gruppen wurden in Bezug auf Anamnese, Risikofaktoren, Therapie, stationären und poststationären Verlauf und Mortalität untersucht und verglichen.

- 6 Hinsichtlich der Verteilung nach Geschlecht, Alter und Killip-Klasse bei KH-Aufnahme wiesen die beiden Gruppen keine Unterschiede auf.
- 7 Bezüglich der Anamnese wiesen MADIT-II-Patienten signifikant häufiger transitorische ischämische Attacke/Apoplex, Nikotinabusus und höhere mittlere QRS-Dauer und entsprechend QRS-Breite ≥ 120 s. auf. Ebenfalls war ein kompletter LSB in der Gruppe der MADIT-II-Patienten signifikant häufiger zu beobachten.
- 8 Verteilung der Patienten nach Koronarstatus und Anteil der Reperfusionstherapie sowie nach Infarkt/PTCA-Gefäß zeigte keine signifikanten Unterschiede.
- 9 Kardiale Dekompensation kam in der Gruppe der MADIT-Patienten signifikant häufiger als in der Gruppe der Non-MADIT-Patienten vor. Ebenfalls war eine Rehospitalisation, einschließlich aufgrund eines Re-Myokardinfarktes, in MADIT-Patienten-Gruppe signifikant häufiger vertreten. Das Auftreten eines kardiogenen Schocks zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.
- 10 Im Vergleich zur MADIT-II-Studienpopulation-Patienten gaben MADIT II-Patienten aus unserem Kollektiv in wenigen Fällen Diabetes mellitus, Nikotinabusus, einen verbreiterten QRS-Komplex ≥ 120 ms, Hypertonus und Vorhofflimmern an.
- 11 Erwartungsgemäß waren die mittleren Ejektionsfraktion-Werte niedriger und die mittlere NYHA-Klasse höher bei den STEMI-Patienten mit MADIT-II-Kriterien.
- 12 Patienten aus der MADIT-II-Studie haben signifikant häufiger ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Diuretika, Digitalis und tendenziell häufiger unfractioniertes Heparin erhalten. In unserem Patientenkollektiv im Vergleich zur MADIT-II Population wurden β -Blocker, ACE-Hemmer und CSE-Hemmer häufiger eingesetzt; Diuretika und Digitalis weniger.

- 13 Kumulative kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität von STEMI-Patienten mit und ohne MADIT-II-Kriterien unterscheiden sich nicht.
- 14 Eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie und höher Reperusionsanteil könnte die relativ gute Prognose von MADIT-II Patienten in unserem Patientenkollektiv erklären.
- 15 Bei zunehmender Anzahl an STEMI und bei höherem Anteil erfolgreicher Infarktrevaskularisationen innerhalb des PCI-Netzwerk's bleibt der Anteil der Patienten mit MADIT-II-Kriterien bei ca. 5,5% konstant.